Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 30. SEPTEMBER 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 40**

GESCHICHTE DER MEDIZIN

Zeitgeschichtliche ärztliche Krankheitsberichte und Selbstschilderungen des eigenen Krankheitszustandes aus den letzten Lebensepochen hervorragender Gestalten der Vergangenheit

Eine Auswahl

von FRITZ T. CALLOMON

Zusammenfassung: Wie wenige unter den Freunden des *Goethe*-Schrifttums, zumal den Ärzten unter ihnen, mögen die unschätzbare Abhandlung des langjährigen Hausarztes des alten *Goethe* über des Dichters letzte Krankheit kennen oder gar im Original studiert haben: die zuverlässigste Quelle für die Beurteilung des Gesundheitszustands des greisen Dichters während der letzten Lebensepoche, seiner letzten Krankheit und des Sterbens *Goethes*. Diese Arbeit, veröffentlicht im *Hufeland*ischen Journal des Jahrs 1833, zeigt uns *Goethe* so, wie er sich seinem Arzt und Freund in gesunden und kranken Tagen darbot; sie findet ihre Bestätigung und Ergänzung durch *Hufeland* selbst, der in früheren Jahren *Goethes* Hausarzt war. So bildet *Vogels* Darstellung zugleich einen wertvollen Beitrag zur Gesamterfassung der Persönlichkeit des alten *Goethe*. — In dem großen Schrifttum über *Albrecht von Haller* überrascht die völlige Unklarheit über das Wesen und den primären Sitz der ihn verzehrenden qualvollen Krankheit, der sein unbesiegbarer Forschungsdrang bis zum Lebensende Trotz zu bieten vermochte. Vergebens suchen wir in den Gedenkschriften und Biographien nach einer mehr als flüchtigen Erwähnung, geschweige einer Wiedergabe des Inhalts der beiden eigenen Schilderungen seines Krankheitszustandes in den Göttingischen gelehrten Anzeigen der Jahre 1776 und 1777, die bei aller Unvollständigkeit der klinischen Angaben doch so aufschlußreich sind. Manche Einzelberichte, wie *Hallers* Gespräche mit seinem Arzt Dr. *Rosselet* sind in Vergessenheit geraten, die für die Größe seiner Persönlichkeit besonders Zeugnis ablegen. — Die Diskussion über *Beethovens* letzte Krankheit und seine Krankheiten überhaupt ist bis heute nicht verstummt. Angesichts der widerspruchsvollen Auslegungen seiner Leiden wird die Aufmerksamkeit zurückgelenkt zu der Niederschrift des letzten behandelnden Arztes des Tonmeisters, Dr. *Wawruch*, die — kurz nach *Beethovens* Tod verfaßt — erst später bekanntgegeben wurde, ebeno wie der in *Wawruchs* Gegenwart erhobene Sektionsbefund. Durch das Autopsieergebnis werden die heftigen Vorwürfe seiner Zeit wegen einer angeblich falschen Diagnose und Behandlung weitgehend entkräftet. — Als ein unvergängliches Dokument forscherischer Größe wird die in der Todesnacht niedergeschriebene Selbstschilderung *Hermann Nothnagels* über seine stenokardischen Anfälle quellenmäßig wiedergegeben.

Summary: How few admirers of *Goethe*, although well acquainted with the immense literature about *Goethe*, may know or may have read that captivating essay of the last house physician of *Goethe*, Dr. C. *Vogel*, published in *Hufeland*'s Journal of the year 1833 under the title "The last Disease of *Goethe*". This paper is one of the most significant documents dealing with the physical condition of the "*Goethe* of old age" as well as with his disease and death. It renders a true picture of this illustrious patient as he presented himself to his physician and friend in full health as well as during illness. The statements of *Vogel* have been confirmed and supplemented by *Hufeland* himself who at earlier times had been also one of *Goethe*'s physicians. Thus, the treatise of Dr. *Vogel* renders an important contribution to the problem of the whole personality of the poet. — When checking the epilogues and biographies about the famous naturalist and physician *Albrecht von Haller*, one will be surprised by the confusion and obscurity existing about the nature and primary location of his long, tormenting disease. Strikingly, in the many publications available to us we searched in vain for a more than superficial citation of *Haller*'s two own communications about his disease and treatment in the Göttingischen gelehrten Anzeigen of 1776 and 1777. Notwithstanding the incompletenes of his description these publications are at least helpful and useful for a discussion of his chronic illness. In addition, there are some other documents which should not sink into oblivion, f. i. *Haller*'s utterances and questions to his friend and physician Dr. *Rosselet* which show the heroic attitude of *Haller* who, in his zest for research, observed himself until the last minute of his life.—The discussion of *Beethoven's* last disease, and his diseases in general, did not cease up to the present time. In view of the controversies and polemics of recent years it appears advisable to return to the memoirs of the tone master's last house physician Dr. *Wawruch* written down not long after *Beethoven*'s death but published only later, as has been the case also with the protocol of *Beethoven*'s autopsy. The findings of the latter appear sufficient to defeat the medical adversaries who blamed *Wawruch* for his false diagnosis and obsolete treatment.—As an immortal document of the greatness of a physician and a scientist, the facsimile of the pencilled note of *Hermann Nothnagel* describing his stenocardiac attacks has been reproduced and discussed according to its first publication by *Neuburger*.

Résumé: Peu nombreux sont, parmi les amis de la bibliographie touchant *Goethe* et, parmi eux, en particulier, les médecins, ceux qui connaissent ou bien ont étudié, dans le texte original, le mémoire, d'une valeur inestimable, écrit sur la dernière maladie du poète par celui qui, pendant des années, fut le médecin de famille de *Goethe* devenu vieux: c'est la source la plus fidèle, susceptible d'étayer un jugement de l'état de santé du grand vieillard dans la dernière période de sa vie et une connaissance exacte de sa dernière maladie et de sa mort. Ce travail, publié dans le Journal d'*Hufeland* en 1833, nous révèle *Goethe* tel qu'il apparaissait à son médecin et ami dans sa bonne comme dans sa mauvaise santé; il a été confirmé et complété par *Hufeland* lui-même qui avait été, auparavant, le médecin de famille

de *Goethe*. Ainsi le mémoire de *Vogel* constitue-t'il, en même temps, une contribution précieuse à la compréhension intégrale de la personnalité de *Goethe* dans sa vieillesse. — Dans l'abondante bibliographie consacrée à *Albrecht von Haller*, on est surpris par l'imprécision totale qui règne quant à la nature et à la localisation initiale de la douloureuse affection dont il était consumé et que son indomptable volonté de chercheur lui donna la force de braver jusqu'à son dernier jour. C'est en vain que nous recherchons dans les écrits consacrés à sa mémoire et dans les biographies ne fût-ce qu'une allusion, à plus forte raison une reproduction du contenu des deux descriptions données par lui-même de son état de santé dans les « Gelehrte Anzeigen » de Goettingue en 1776 et 1777 et qui, nonobstant tout ce que ses indications cliniques ont d'incomplet, sont si riches en renseignements. Plus d'une monographie, comme les conversations d' *Haller* avec son médecin, le Dr *Rosselet*, sont tombées dans l'oubli et qui, pourtant, apportaient un témoignage tout particulier de sa haute personnalité. — La discussion concernant la dernière maladie de *Beethoven* et, d'une façon générale, ses maladies, n'est, à l'heure actuelle, pas encore apaisée. En raison des interprétations contradictoires des maux dont il souffrit, l'attention se trouve ramenée sur le rapport établi par le dernier médecin traitant du compositeur, le Dr *Wawruch*, et qui fut rédigé peu après la mort de *Beethoven*, mais connu seulement plus tard, de même que le procès-verbal d'autopsie dressé en présence du Dr *Wawruch*. Le résultat de l'autopsie désarma dans une large mesure la violence des reproches qui s'élevèrent à l'époque sous prétexte de soi-disants faux diagnostic et traitement inadéquat. — Reproduite conformément à sa source est l'auto-description, par *Hermann-Nothnagel*, la nuit même de sa mort, de ses crises d'angine de poitrine, document immortel de la sublime grandeur que peut atteindre l'esprit d'observateur et le dévoument à la science.

Dr. *C. Vogels* Abhandlung über *Goethes* letzte Krankheit im *Hufeland*ischen Journal des Jahres 1832 mit Nachschrift von C. *W. Hufeland* — *Albrecht von Hallers* Mitteilungen über seine Krankheit in den Göttingischen gelehrten Anzeigen der Jahre 1776 und 1777; seine Äußerungen zu Dr. *Rosselet* — Die Aufzeichnungen Dr. *Wawruchs* vom Jahre 1827 über *Beethovens* letzte Lebensperiode (nebst Autopsieergebnissen) — *Hermann Nothnagels* Beschreibung seiner schweren Herzattacken, niedergeschrieben in seiner Todesnacht am 6. Juli 1905 — Das Sterben *Theodor von Duschs*.

Der Arzt, der sich mit dem Studium der letzten Lebensepochen hervorragender Gestalten der Vergangenheit beschäftigt, wird mit besonderer Aufmerksamkeit auf die dokumentarisch verbürgten Schilderungen des eigenen Leidenszustands von berühmten Naturforschern, Ärzten und anderen Geistesgrößen blicken. Nicht wenige dieser Männer vermochten aus eigener Kenntnis und Erfahrung die Diagnose und Prognose an sich selbst zu stellen; sie waren sich des zu erwartenden Ausgangs wohl bewußt.

Der Versuch einer Analyse ihrer Krankheiten scheitert oft an der Kargheit der Selbstberichte, zumal dann, wenn diese nur aus Briefstellen oder Tagebuchnotizen zusammengefügt werden können. Ganz anders, wenn zugleich urkundliche Krankheitsbeschreibungen der seinerzeit behandelnden oder hinzugezogenen Ärzte vorliegen.

Nie wird das Unmittelbare solcher Dokumente an Anziehungskraft verlieren. Vermitteln sie uns doch nicht nur eine genauere Kenntnis der Erkrankungen, die der Schaffenskraft dieser Großen ein Ende setzten, sondern sie spiegeln zugleich die seelische Haltung dieser Kranken wider, die wissend ihrem Schicksal entgegensahen. Gerade das Verhältnis zwischen Arzt und Patient liefert oft wertvolle Beiträge für die Erfassung der Persönlichkeit von hervorragenden Gestalten der Vergangenheit.

Über die letzte Krankheit **Wolfgang von Goethes** besitzen wir einen unschätzbaren zeitgenössischen Bericht. Wer sonst hätte mehr zu einer Schilderung der Gesundheit des alten *Goethe* berufen sein können als sein letzter Hausarzt Dr. *Carl Vogel*. Konnte sich dieser doch rühmen: „Mehr als sechs Jahre beglückte der Hochverehrte mich als Arzt und später als Amtsgehilfen im täglichen freundlichen Umgang und Vertrauen." In der Tat, aus dem Arzt wurde ein Freund des Patienten, und *Goethe* ließ sich später gelegentlich in kleineren amtlichen Obliegenheiten von Dr. *Vogel* vertreten.

Dr. *Vogel* hat seinen ärztlichen Bericht in *Hufelands* Journal der praktischen Heilkunde, Bd. LXXVII, zweites Stück, vom Februar 1833 veröffentlicht unter dem Titel „Die letzte Krankheit Goethes, nebst einigen anderen Bemerkungen", gefolgt von einer Nachschrift des Herausgebers C. W. *Hufeland* (1762—1836), der einst selbst dem Weimarer Kreis als Arzt und Leibarzt angehört und sich der Freundschaft *Goethes* zu erfreuen gehabt hatte. *Hufeland* hat das Erscheinen des jungen *Goethe* in Weimar (1776) miterlebt. Durch die Vermittlung *Goethes* wurde *Hufeland* 1793 nach Jena und 1801 von dort nach Berlin berufen.

Die Abhandlung *Vogels* setzt mit dem Ende des Jahres 1830 ein, während des Dichters langsamer Genesung von der Schockwirkung des Todes seines Sohnes *August*. Gegen Ende November 1830 wurden Patient und Arzt jäh in Unruhe versetzt durch jenen „Lungenblutsturz", den *Goethe* selbst in einem Brief an *Zelter* vom 10. Dezember schildert: der Blutverlust sei beträchtlich gewesen, derart, daß „das bis zum Ersticken stromweise aus den geborstenen bedeutenden Blutgefäßen durch den Mund fließende Blut ein tiefes und weites Waschbecken gefüllt" habe. Er führt den Blutsturz selbst zurück auf die gewaltsame Zurückdrängung des Schmerzes um den Verlust des Sohnes durch ein Übermaß angestrengtester Arbeit. Doch hatte er schon am 29. November wohlgelaunt an *Zelter* geschrieben, daß sein „trefflicher Arzt" sich im amtlichen Bulletin günstig über die „löbliche Genesung" geäußert habe. — Gleich am Anfang seiner Abhandlung betont *Vogel*, daß *Goethe* während der letzten beiden Lebensjahre sich eines für sein Alter recht guten Gesundheitszustands erfreut habe. Freilich habe auch *Goethe* dem hohen Alter seinen Tribut zahlen müssen; *Vogel* erwähnt die zunehmende körperliche wie geistige Ermüdbarkeit, die zunehmende Abnahme des Gehörs und des Gedächtnisses für kurz zurückliegende Begebenheiten, Steifigkeit der Glieder. Doch noch bis Mitte März 1832 habe eine derartige „Fülle von Geistes- und Körperkraft" bestanden, daß der rasche Endverlauf seiner Erkrankung bei seinen Freunden Erstaunen erweckte. *Vogel* berichtet:

„Da wurde ich am 16. März in ungewöhnlich früher Stunde, schon um 8 Uhr morgens, zu *Goethe* beschieden." Dieser klagte über eine schlecht verbrachte Nacht. Schon tags zuvor habe er sich nicht wohl gefühlt nach der Heimkehr von einer bei Kälte und Wind unternommenen Spazierfahrt. Bei seinem Besuch fand Dr. *Vogel* den Puls weich und wenig frequent, die Atmung ruhig, wenn auch von einem trockenen Husten unterbrochen. Am meisten „frappierte" ihn der matte Blick und die „Trägheit der sonst immer hellen, mit eigentümlicher Lebhaftigkeit beweglichen Augen". Das amtliche Bulletin dieses Tages spricht von „einem Catarrhalfieber", das zur Zeit in Weimar nicht selten sei und meist gutartig verlaufe, nur ausnahmsweise in ein tödliches Nervenfieber übergehend. Doch gebe das hohe Alter *Goethes* Anlaß zu Befürchtungen.

Am 17. März, so vermerkt *Vogel*, schien sich eine Besserung anzubahnen. Der gewohnte Besuch *Riemers* konnte gegen Abend stattfinden. Die Stimmung des Patienten hatte sich merklich aufgehellt. Die Besserung hielt anscheinend auch an den beiden folgenden Tagen an. Der Husten wurde lockerer und seltener, die Zunge weniger belegt und „das Gemüth theilnehmender". Stuhlgang erfolgte jetzt spontan. Der Puls war

weich, bei 90 Schlägen in der Minute. *Goethe* konnte einige Stunden außer Bett verbringen. Auch die Nacht zum 19. März verlief noch befriedigend. Ja, das Verlangen nach dem gewohnten Glas Madeira meldete sich wieder. Des Abends fand *Vogel* seinen Patienten mit der Besichtigung von Kupferstichen beschäftigt. Doch wie ein Blitzstrahl trat in der Nacht vom 19. zum 20. März der jähe Umschwung ein. Nach kurzem Schlaf erwachte *Goethe* mit einem sich rasch über den Körper verbreitenden eisigen Kältegefühl und mit quälenden Atembeklemmungen und einem brennenden Schmerz in der Brust. Aber erst am folgenden Tag ließ er Dr. *Vogel* rufen.

„Ein jammervoller Anblick erwartete mich." — Fürchterliche Angst und Unruhe trieben den Greis mit jagender Hast bald ins Bett, bald auf den danebenstehenden Lehnstuhl. Die Zähne klapperten vor Frost. Das Antlitz war grau; dabei quälender Durst. Erst nach langen Bemühungen sei es gelungen, „vermöge reichlicher Gaben von Baldrianäther und Liq. ammon. anis., abwechselnd mit heißem Pfefferminztee und Kamillentee, sowie durch Anwendung starker Meerrettigzüge auf die Brust und durch äußere Wärme" die meisten gefahrdrohenden Symptome zu beseitigen. Noch am nächsten Morgen schlug der Puls regelmäßig (92 pro Minute). Die Stimmung war fast heiter zu nennen. Doch „der letzte Widerstand des greisen Körpers" war erschöpft.

An diesem Tag, dem 22. März, erfolgte der Zusammenbruch. Keine Medikation vermochte ihn aufzuhalten. Ein Rasselgeräusch wurde über der Brust hörbar. „In seinem Lehnstuhl sitzend, den Kopf zur Seite geneigt, drückte sich der Sterbende in die linke Seite des Stuhls." Die „letzten Worte" *Goethes*, so berichtet *Vogel*, sind nicht in seiner Anwesenheit gefallen; sie wurden ihm berichtet, nachdem er für einige Zeit das Sterbezimmer verlassen hatte.

Nicht klarer hätte uns das klinische Bild und der Verlauf von *Goethes* letzter Krankheit geschildert werden können als in der Darstellung *Vogels*. Der hochbetagte Patient erlag einem „Catarrhalfieber", d. h. einer fieberhaften Erkältung mit respiratorischen Erscheinungen, Versagen des Herzens und Bronchopneumonie. Die ärztliche Behandlung entsprach den Mitteln jener Zeit. Bei dem vorgeschrittenen Alter *Goethes* wäre es gewagt zu behaupten, daß die modernen Verfahren der Herztherapie den tödlichen Ausgang hätten mit Sicherheit verhüten können. Die beste in seiner Zeit mögliche Fürsorge ist ihm zuteil geworden.

Dies bekräftigt *C. W. Hufeland* in seiner Nachschrift zu *Vogels* Aufsatz; er bestätigt dies auch in seiner erst 1863 von Dr. *Goeschen* publizierten Selbstbiographie in der Zeitschrift „Deutsche Klinik". Wir lesen bei *Vogel* (S. 28): „*Goethe* war ein sehr dankbarer und folgsamer Patient. Gern ließ er sich in seinen Krankheiten den physiologischen Zusammenhang der Symptome und den Heilplan auseinandersetzen. Die Gabe, seine Empfindungen dem Arzt zu beschreiben, hat wohl nicht leicht ein Kranker in höherem Grade besessen als *Goethe*." Und *Hufeland* erzählt in seiner Nachschrift (S. 31) und in seinen Memoiren in der Deutschen Klinik (S. 302): „Zwar gab er dem Arzte wenig zu tun", denn seine Gesundheit sei vortrefflich gewesen in der Zeit, wo er ihm nahestand, abgesehen freilich von „atmosphärisch bedingten rheumatischen und catarrhalischen Störungen, besonders einer Neigung zu catarrhalischer Angina; — desto lieber unterhielt er sich mit dem Arzt als Naturforscher."

Fast legendär umkleidet muten die Mitteilungen über die heroische Haltung des Dichters, Naturforschers und Arztes **Albrecht von Haller** (1708—1777) während seiner sich über Jahre hinziehenden schmerzensreichen Krankheit an. Und doch ist an ihrer Glaubwürdigkeit angesichts übereinstimmender ärztlicher Bekundungen seiner Zeit nicht zu zweifeln. Um so weniger Klarheit herrscht über das Wesen und den primären Ausgangspunkt der Krankheit. Auffallenderweise sind *Albrecht von Hallers* eigene Mitteilungen über sein Leiden in den Göttingischen gelehrten Anzeigen von 1776 und 1777 von den Biographen seiner Zeit wenn überhaupt, so kaum mehr als flüchtig erwähnt worden. Sie sind in vieler Hinsicht denkwürdig.

„Wenn ich mich sterbend fühle, will ich wohl zusehen, was da vorgeht", so äußerte sich *Haller* in seinen letzten Lebensmonaten (*Hirzel*, gekrönte Preisschrift, S. 202, *J. Huber*, Frauenfeld, 1882). Die letzten vier Jahre seines Lebens, so erfahren wir, hat *Haller* „ohne Gesundheit zwischen Schmerzen, schlaflosen Nächten, matten Tagen" und vielen anderen Leiden zugebracht. Überarbeit und eine „beschwerliche Blasen- und Nierenkrankheit" hatten seine Nerven zerrüttet und nur der „starke und unausgesetzte Gebrauch von Opium konnte ihm über die schwersten Stunden hinweghelfen" (so auch bei *Frey*, S. XXX). Trotzdem verrichtete er sein Tagewerk unvermindert, und noch fünf Tage vor seinem Tod sagte er: „Ich werde arbeiten, solange ich lebe." Er hat Wort gehalten. Dabei war er im Todesjahr in tief niedergedrückter Gemütsstimmung, dazu gequält durch religiöse Zweifel. Selbst der ehrende persönliche Besuch des *Kaisers Joseph II.* vermochte ihn nicht mehr aufzumuntern.

An ein heikles, bis heut umstrittenes Problem rührt die von *A. von Haller* an seinen beratenden Arzt und Freund Dr. *Rosselet* gerichtete Frage, wie hoch dieser wohl die noch zu erwartende Lebensspanne einschätze. Als *Rosselet* glaubte, dieser Freundesbitte unter den gegebenen Umständen willfahren zu sollen und die letzten Monate des laufenden Jahres als die noch verbleibende Frist angab, nahm *Haller* die Eröffnung mit stoischer Gelassenheit hin und ging weiter wie zuvor der gewohnten Arbeit nach.

Am Todestag (12. Dezember 1777) zählte *Haller* noch in der Sterbestunde seine Pulsschläge, wobei er einen jeden mit dem Wort: „Il bait ... il bait ... il bait" (er schlägt) begleitete; zuletzt flüsterte er dem am Bett weilenden Freund *Rosselet* noch zu: „Die Arterie schlägt nicht mehr." Dies bestätigt *T. Hury*, Fellow of the Royal Society, London, in seinen „Mémoirs de Albrecht de Haller" vom Jahr 1783 (S. 144—147). Kurz nach *Hallers* Verscheiden schreibt der später berühmte Physiologe *Johannes Müller* in einem Brief vom 10. Januar 1778 an *Bonstetten: Haller* habe zwei Stunden vor seinem Tod seine Familie um sich versammelt und ihnen eröffnet: „Meine Kinder, ich sterbe, der Athem wird schwer, der Puls schlägt nicht mehr." Die Worte des Sterbenden sind von *Hallers* jüngstem Sohn, der zugegen war, bestätigt worden. — Über das Leben und Werk *Hallers* hat der Medizinhistoriker *Carl Sudhoff* anläßlich der 200. Wiederkehr des Geburtstags *Hallers* in der Münch. med. Wschr. des Jahres 1908 eine fesselnde Abhandlung veröffentlicht. Dort tritt uns die überragende Gestalt *Hallers* als Dichter, Naturforscher und Arzt sowie sein erstaunliches universales Wissen klar entgegen.

Welcher Art aber war die primäre Organerkrankung, die diesen rastlosen Forschergeist in ewiger Spannung und Ungewißheit hielt? Wo war ihr primärer Sitz? In den Eulogien seines Zeitalters und den neueren Lebensbeschreibungen wird bald von einem beschwerlichen Blasenleiden, bald von einer Blasen- und Nierenkrankheit gesprochen.

Vor uns liegen die beiden Bände der Göttingischen gelehrten Anzeigen, deren Mitbegründer er war und in denen er zahllose Forschungsergebnisse, Buchbesprechungen und klinische Berichte auch nach seinem Fortgang aus Göttingen veröffentlicht hat.

In zwei Artikeln kommt *Haller* auf seine eigene Krankheit zu sprechen, das eine Mal besonders auf die am eigenen Körper studierten Wirkungen des Opiums (Jahrgang 1776, 2. Juli: „De opii in corpus humanum efficacia"), das andere Mal im Rahmen einer klinischen Mitteilung, die erst kurz nach seinem Tod am Ende des Jahres 1777 zum Druck gelangte („Morborum graviorum exempla"). Diese Aufsätze, von Bern an die Göttingische Sozietät der Wissenschaften geschickt, wurden in deren Sitzungen vom Vorsitzenden verlesen; aus den Protokollen entnehmen wir:

„Seine *(Hallers)* Krankheit besteht seit mehr als 40 Monaten in einem oftmaligen, schmerzhaften, nicht selten vergeblichen Trieb zum Harnlassen ... Vornehmlich ist das Harnlassen in der Nacht sehr beschwerlich ... Der Catheter hat gewiesen, daß weder ein Stein, noch eine Geschwulst in den unteren Harnwegen befindlich, und daß die Blase sehr weit sey, sich auch kein Geschwür vermuthen läßt ..."

Später heißt es: „Der Harn war nun trübe, mit einem weißen dem Eyter nicht sehr unähnlichen Bodensatz."

Alle Heilmittel versagten, abgesehen von einer vorübergehenden Erleichterung durch Darreichung von „Sandbeerblätter"-Aufgüssen (= fol. uvae ursi; Verf.). Auf Anraten des Sir *H. S. Pringle* entschloß er sich, das *Sydenham*sche flüssige Opium zu gebrauchen, erst selten, dann ansteigend genommen, zuerst nur mit Unterbrechungen, schließlich aber bis zu täglich 100 und 120 Tropfen an jedem Tag. *Haller* schildert auch alle Nebenwirkungen, die er in Kauf nehmen mußte: Obstipation, Blähungen, auch eine „Cardialgie" und Erbrechen. „Der Herr *von Haller* — so verlas Dr. *Murray* den eingesandten Bericht — findet in der Erklärung des Sitzes und der Ursache des Übels viele Schwierigkeiten."

Am Schluß der zweiten Mitteilung vom 23. Dezember 1777 geht *Haller* noch einmal auf sein schweres Leiden ein, dessen zunehmende Qualen ihn genötigt hätten, die tägliche Opiumdosis bis auf 130 Tropfen zu steigern; auch schildert er seine zunehmende Hinfälligkeit. Und dennoch, so lesen wir in der dem Schluß des Bandes beigefügten Eulogie, in wie erstaunlicher Weise „die Schärfe des Geistes und Gedächtnisses" *Hallers* mit Ausnahme kurzer Zwischenzeiten, niemals nachgelassen habe, und dies trotz des immer zunehmenden Gebrauchs des „Mohnsafts", von dem er „in 42 Monaten" nicht weniger als 1000 grans verbraucht habe.

Wie weit nun ergänzen diese Selbstberichte unser Wissen über *Hallers* Krankheit? Nie ist in seinen Mitteilungen und Gesprächen von irgendwelchen Blutungen oder dem Abgang von Konkrementen aus den unteren Harnwegen die Rede, nichts Genaueres über den sonstigen Urinbefund oder die Häufigkeit und Notwendigkeit des Kathetergebrauchs und ebensowenig irgend etwas auf Nierenkoliken Hindeutendes erwähnt. Trotz all dieser Unzulänglichkeiten ist es bemerkenswert, daß ganz im Vordergrund der Erscheinungen die peinvolle Dysurie steht, die Überdehnung der Blase und die Zerrüttung der Nerven. Am Vorhandensein einer aufsteigenden Pyelonephritis ist bei dem chronischen Bestand des Leidenszustandes kaum zu zweifeln. Am nächsten liegt die Annahme einer primären Prostatavergrößerung, ob mit oder ohne Umwandlung des Prostatatumors in eine maligne Geschwulst.

Vor 40 Jahren hat der Münchener Arzt Dr. *Schweisheimer* anläßlich des 150. Geburtstages **Ludwig van Beethovens** eine kritische Studie über die Krankheiten des Tonmeisters veröffentlicht. Sie findet sich in der Münch. med. Wschr. vom 7. Dezember 1920, S. 1473—1475. Im Vordergrund der Betrachtung steht die vielerörterte Gehörerkrankung *Beethovens*. Nicht um dieses Problem soll es sich im folgenden handeln; denn das Ergebnis der auf durchdringender Kenntnis der Literatur fußenden Analyse des Autors darf bis heute volle Geltung beanspruchen. Demzufolge kann es sich nicht, wie leicht zu vermuten, um eine Otosklerose gehandelt haben. Der eigentliche Sitz des Krankheitsprozesses sei im Hörnerven selbst, vor allem im Nervus cochlearis zu suchen. Die primäre Ursache dieser Nervenschädigung bleibt nach *Schweisheimer* ungeklärt.

Den Gegenstand der folgenden Ausführungen bildet die erst in den späteren Lebensjahren *Beethovens* zutage tretende schwere innere Erkrankung, die — unabhängig von der Gehörerkrankung — die letzte Lebensperiode des Komponisten überschattet und mit dem Tod des 57jährigen Mannes endet.

Aus der unendlichen Fülle der *Beethoven*literatur gewinnt im Rahmen unserer Betrachtung ein Dokument besondere Bedeutung: der Krankheitsbericht von *Beethovens* letztem Hausarzt Dr. *Wawruch*, Professor der speziellen Pathologie und Medizin am Wiener Allgemeinen Krankenhaus. Seine handschriftlichen Aufzeichnungen, datiert vom 20. Mai 1827, sind knapp zwei Monate nach dem Tod des Meisters verfaßt, aber erst in *Wawruchs* Nachlaß aufgefunden und viel später (1842) von *Aloys Fuchs*, einem Sammler von Musikerhandschriften, in der „Wiener Zeitschrift" vom 30. April 1842 veröffentlicht worden: unter dem Titel „Ärztlicher Rückblick auf Ludwig van Beethovens letzte Lebensepoche". Noch weit über *Beethovens* Tod hinaus ist *Wawruchs* Auffassung der Krankheit ebenso wie die Art der Behandlung von zeitgenössischen Ärzten und von Freunden des Dahingeschiedenen angegriffen worden. *Wawruch*, zuerst Theologe, dann zum Medizinstudium übergegangen, war nach anfänglicher Lehrtätigkeit in Prag nach Wien berufen worden, wo er bis zu seinem Lebensende am Allgemeinen Krankenhaus und als Konsiliarius wirkte.

Sein Krankheitsbericht ist freilich weder nach Form noch Genauigkeit der Angaben mit einer Krankengeschichte heutigen Sinns vergleichbar. Trotz ihrer Lückenhaftigkeit enthält er unersetzliches Berichtsmaterial nicht nur über das Leiden selbst, sondern auch über die seelische Haltung des schwergeprüften Patienten, sein standhaftes Aushalten und seine gottergebene Frömmigkeit. Ungeachtet der Hinzuziehung anderer Wiener Kapazitäten und Praktiker lag die Behandlung des Kranken bis zu dessen Tod in *Wawruchs* Hand. Er hat ihn vom 5. Dezember 1826 an bis zum Todestag am 26. März 1827 regelmäßig, zuletzt fast täglich, besucht.

Wawruch berichtet: Am 2. Dezember 1826 war *Beethoven* schwerkrank aus Gneixendorf bei Krems von einem Besuch bei seinem Bruder *Johann* und dessen Frau zurückgekehrt. Er hatte diesen Besuch infolge von Unstimmigkeiten jäh abgebrochen. Aus *Beethovens* Mund erfuhr *Wawruch*, daß jener in aller Gottesfrühe am 1. Dezember bei naßkaltem Wetter aufgebrochen sei. Unterwegs war er gezwungen, die Nacht in einem ungeheizten zugigen Raum eines Gasthauses zu verbringen. Es sei eine qualvolle Nacht gewesen. Gegen Mitternacht befiel ihn ein Schüttelfrost, gefolgt von einem kurzstößigen Husten und heftigem Seitenstechen. In elendem Zustand setzte er am frühen Morgen die Heimreise bei Sturm und Regen auf einem Leiterwagen fort. In Wien angelangt, legte er sich sofort zu Bett, ließ aber erst nach drei Tagen einen Arzt rufen, auf das Drängen seiner Freunde, die erkannten, daß es sich um mehr als eine bloße Erkältung handelte. Ärzte, die *Beethoven* kannte, waren nicht erreichbar oder standen bei ihm in Ungnade, wie Dr. *Malfatti*. Schließlich sagte Dr. *Wawruch* zu, nebenbei ein Amateurcellospieler, der beglückt war, dem von ihm verehrten Meister dienstbar sein zu können. Er fand den Meister mit allen Anzeichen einer Lungenentzündung vor: das Gesicht glühte, der Kranke „spuckte", hatte Atembeschwerden und ein unerträgliches Seitenstechen.

Unter einer „entzündungslindernden" Behandlung habe sich das Befinden in den nächsten Tagen gebessert und nach einer „guten Krise" schien sich die Genesung anzubahnen. Am 7. Krankheitstag vermochte *Beethoven* etwas aufzustehen.

Um so bestürzter waren Arzt und Patient, als am 8. Tag nach einem nächtlichen Brechdurchfall eine sich rasch über den Körper verbreitende Gelbsucht zutage trat, mit Schmerzen in der Lebergegend. Die Leber habe sich bei Palpation verhärtet angefühlt, mit höckeriger Oberfläche und knotigen Verdickungen in der Substanz; auch erschien die Milz etwas vergrößert. *Wawruch* schildert die zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes; der Ikterus bestand fort und verstärkte sich im späteren Stadium.

Nach etwa sechs Wochen hätten sich Wasseransammlungen in der Bauchhöhle und Ödeme am Unterkörper entwickelt, so daß ein Konsilium mit Dr. *Staudenheimer* nötig wurde. *Beethoven,* von Atembeklemmungen infolge Hinaufdrängung des Zwerchfells gequält, gab seine Einwilligung zu einer Aszitespunktion, und drei weitere Punktionen wurden bis zum fatalen Ende der Krankheit notwendig; sie wurden ausgeführt vom Primärwundarzt des Allgemeinen Krankenhauses Dr. *Seibert.* Mehrere Konsilien mit anderen Ärzten fanden statt. *Beethoven,* im Vertrauen zu *Wawruch* schwankend geworden, bestand schließlich auf der Zuziehung Dr. *Malfattis,* dessen Hausarztverhältnis er dereinst in verletzender Weise jäh abgebrochen hatte. Erst der Überredungskunst *Anton Schindlers,* des getreuen Freundes und späteren Biographen des Meisters, gelang es endlich, *Malfatti* für ein einmaliges Konsilium mit Dr. *Wawruch* zu gewinnen. Das Ergebnis war, daß alle bisher verordneten Arzneien, deren Versagen den Widerwillen des Kranken erregte, ausgesetzt wurden. Als einziges belebendes Mittel empfahl Dr. *Malfatti* „Punschgefrorenes", das *Beethoven* zunächst hoch willkommen war, sich aber bald als unverträglich erwies.

Bei den *Beethoven*-Biographen *A. W. Thayer* und *Th. von Frimmel* lesen wir, daß *B.* erst seit dem Jahr 1823 zum häufigen Genuß alkoholischer Getränke sich verleiten ließ, und zwar im Gefolge seiner näheren Bekanntschaft mit *Karl Holz,* einem leichtfertigen jungen Geiger, dessen lebensfrohe Art den zu Verstimmungen neigenden Meister aufzuheitern verstand; er war ein Gewohnheitstrinker. Erst seitdem nahm *B.* stärkere geistige Getränke zu sich und hat damit seiner Lebererkrankung möglicherweise Vorschub geleistet.

Von der vierten und letzten Aszitespunktion an, so berichtet *Wawruch,* vermochte keinerlei Zuspruch mehr den schwer leidenden, geschwächten Patienten aufzuheitern, auch nicht die Verheißung des bald nahenden Frühlings: „Mein Tagewerk ist vollbracht", antwortete *Beethoven.* Doch noch bis in die letzten Lebenstage ruhte *Beethovens* schaffender Geist nicht; er beschäftigte sich besonders mit *Händels* Messias (näheres hierüber bei *Sullivan,* S. 257).

Der Tod erfolgte nach zweitägiger schwerer Agonie. Bei seinem Verscheiden war *Wawruch* nicht im Sterbezimmer; nur die Schwägerin aus Gneixendorf und *Anselm Hüttenbrenner* waren zugegen. Die „drohende" Handbewegung des Sterbenden während des gleichzeitigen Gewitters erfuhr später eine symbolische Auslegung.

Am 28. März, dem Tag nach dem Tod, wurde in *Wawruchs* Beisein die Autopsie bewerkstelligt; sie wurde vorgenommen von Dr. *J. Wagner* vom Wiener Pathologischen Museum. *Schweisheimer* hat das Obduktionsprotokoll in extenso wiedergegeben (Münch. med. Wschr. [1920], S. 1475). Die Erstbekanntgabe erfolgte in *I. X. von Seyfrieds Beethoven*-Studien, Anhang S. 45, 1853. Nur auf den Obduktionsbefund der Bauchhöhle nehmen wir an dieser Stelle Bezug.

„In der Bauchhöhle waren 4 Maß grünlichbrauner Flüssigkeit verbreitet. Die Leber erschien auf die Hälfte ihres Volumens zusammengeschrumpft, lederartig fest, grünlich blau gefärbt und an ihrer höckerigen Oberfläche sowie in ihrer Substanz mit bohnengroßen Knoten durchwebt; deren sämtliche Gefäße waren sehr enge, verdickt und blutleer. — Die Gallenblase enthielt eine dunkelbraune Flüssigkeit neben häufigem griesähnlichem Bodensatz. Die Milz traf man mehr als noch mal so groß, schwarz gefärbt, derb, und gleicherweise erschien auch die Bauchspeicheldrüse größer und fester; der Ausführungsgang war von einer Gansfederspule weit ..."

Aus allem Vorangehenden geht hervor, daß *Wawruch* auf keinen Fall der Vorwurf einer Fehldiagnose gemacht werden kann, der ihm von abgünstiger Seite damals zuteil geworden ist. Er hat von Beginn an das Vorliegen und die Bedeutung der Leberaffektion erkannt, und der von ihm festgestellte Tastbefund entspricht durchaus dem Wortlaut des Obduktionsprotokolls. Aber auch der Vorwurf einer falschen oder unzureichenden Behandlung steht auf schwachen Füßen, zumal *Wawruch* die Krankheit schon in einem vorgeschrittenen Zustand vorfand. *Wawruch* hatte Gegner unter seinen Wiener Kollegen. Doch auch den Ärzten, die *Beethoven* während seiner Ertaubung zu Rate zog, wurden Vorwürfe ähnlicher Art gemacht. Treffend sagt Dr. *Schweisheimer,* es sei *Wawruch* nicht anders ergangen wie manchem anderen Arzt, dem die Behandlung einer im Rampenlicht der Öffentlichkeit stehenden prominenten Persönlichkeit oblag. Kein Wunder, wenn sich auch Laienfreunde *Beethovens* wie *Anton Schindler* zu den Gegnern *Wawruchs* bekannten (s. Frankfurter Konversationsblatt, 1842, S. 765; zit. nach *Schweisheimer*).

Scharfen Widerspruch fordert das ungünstige Urteil des Medizinalrats *Gerhard von Breuning,* des Sohnes von *Beethovens* Jugendfreund *Stefan von Breuning,* der als 13jähriger Knabe noch *Beethovens* Leidenszeit und Tod miterlebt hat. Mehr als 30 Jahre nach *Wawruchs* Tod hat er in seinen „Erinnerungen aus dem Schwarzspanierhaus" (Wien, 1874) die Diagnose und Behandlungsweise *Wawruchs* angegriffen. Er ging vorbei an den 1842 veröffentlichten Aufzeichnungen *Wawruchs* und ebenso an dem Obduktionsbefund, der *Wawruchs* Diagnose einer chronischen Leberzirrhose mit ihren Folgeerscheinungen voll bestätigte. *Breuning* stellt dem seine eigene Diagnose entgegen, nämlich die einer „Peritonitis", die für die Bauchwassersucht und Ödembildungen primär verantwortlich gewesen sei. Der *Beethoven*-Biograph *Theodor von Frimmel,* selbst erst ein Mediziner ehe er Kunstgelehrter wurde, betont, daß jeder Beweis fehle, der *Wawruchs* Diagnose entkräften könnte oder daß es bewiesen sei, daß seine Behandlung falsch gewesen ist. — *Wawruch* selbst hat in seinem „Rückblick" zu seinen Gunsten angeführt, um wieviel schwerer er es gehabt habe als die früheren Ärzte *Beethovens,* da er sich die ganze Vorgeschichte habe selbst konstruieren müssen.

Trotz aller in den letzten Jahren veröffentlichten Meinungsverschiedenheiten erscheint es berechtigt, an *Wawruchs* Auffassung festzuhalten. Mit aller Entschiedenheit wendet sich *H. Gattner* in der Münchener Medizinischen Wochenschrift ([1958], S. 1009) gegen die in der gleichen Zeitschrift ([1957], S. 740) veröffentlichte Arbeit *D. Kerners,* der unter eingehender Darlegung alle Krankheiten in *Beethovens* Leben auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen versucht, nämlich auf das Bestehen einer Lues connata. Damit schließt er die Lebererkrankung, das Gehörleiden und die interkurrenten Darmstörungen als Endfolgen dieser Grundkrankheit zu einem Ganzen zusammen. Ohne an dieser Stelle auf den Disput näher einzugehen, sei nur der Hinweis *Gattners* bekräftigt, daß keinerlei Beweis für eine elterliche Lues vorliege: *Beethoven*

sei als zweites Kind geboren, gefolgt von der Geburt von fünf lebenskräftig zur Welt gekommenen Geschwistern, und nichts sei über Fehlgeburten der Mutter bekannt. Auch habe *Beethoven* nie in seiner Kindheit oder später die charakteristischen Symptome einer angeborenen Lues gezeigt.

Eine der denkwürdigsten ärztlichen Urkunden stellt das Notizblatt dar, auf dem der berühmte Wiener Kliniker **Hermann Nothnagel** (1841—1905) in seiner Todesnacht seine stenokardischen Anfälle beschrieb, wie als eine Botschaft an seine Schüler und bestimmt für einen Lehrvortrag. Das Blatt fand sich am 7. Juli 1905 auf dem Nachttisch des Entseelten neben einem aufgeschlagenen Band *Schiller*scher Gedichte mit dem angemerkten Ausspruch: „Nehmt die Gottheit auf in Euren Willen und sie steigt von ihrem Weltenthron."

So berichtet der Wiener Medizinhistoriker *Max Neuburger* (1868—1953) in seiner Biographie *Nothnagels* unter Beifügung des Faksimiles des Notizblattes (Ricola Verlag, Wien-Berlin 1922). Später hat es der Biograph *Neuburgers,* sein Schüler *Emanuel Berghoff,* in seine Erinnerungsschrift mit übernommen (Wiener Beiträge zur Geschichte der Medizin, Verlag Maudrich, Wien 1948). Heute, fast 20 Jahre nach seiner ersten Wiedergabe, möge es in diesem Aufsatz nochmals den heutigen Ärzten ins Gedächtnis zurückgerufen werden.

Nachdem *Nothnagel* im Jahre 1882 von Jena auf den einstigen Lehrstuhl *Skodas* an die zweite Medizinische Klinik Wiens berufen worden war, hat er diese Lehrstätte aufs neue zu einem wissenschaftlichen Zentrum internationalen Ranges erhoben und seine Klinik neuem Ruhm zugeführt. Beim Antritt des Amts freilich stand er noch ganz unter dem Druck des Verlustes seiner Frau, der Mutter seiner vier Kinder. In „sinnbetäubender Arbeit" suchte er seines Schmerzes Herr zu werden. Ohne Rücksicht auf seine Gesundheit stürzte er sich in die aufreibendste Tätigkeit als Kliniker, Lehrer und Konsiliarius. „Consumor. Sit!", so schreibt er an den Jenenser Gynäkologen *Sigmund Schulze.*

Über diese Periode seines Lebens und seinen Lebenslauf im ganzen hat *Verf.* im 43. Band der Zeitschrift Janus (1948) näher berichtet, an Hand von zwei bis dahin unbekannten Briefen an den Chirurgen *Richard von Volkmann,* Halle a. d. S. Im zweiten der Briefe (2. November 1883) heißt es: „Das Beste an meiner Thätigkeit hier ist, daß ich mich rasch abnutze." Erst später vermochte sich *Nothnagel* zu innerer Zusammengefaßtheit durchzuringen. Doch das Übermaß der Berufsarbeit und öffentlicher Pflichten konnte und wollte er dann nicht mehr eindämmen: auch dann nicht, als die Vorzeichen der Herzerkrankung augenfällig wurden. Die Tragödie nahm ihren Ablauf.

Noch am Tag vor seinem Tod — so lesen wir bei *Neuburger* — hat *Nothnagel,* obschon er sich gar nicht wohl fühlte, das Kolleg — das letzte des Semesters — abgehalten, so sehr ihm sein Oberarzt davon abriet. Er machte noch alle Stadtbesuche und kehrte nur in seine Wohnung zurück, um die überfüllte Sprechstunde zu versorgen. Nach seiner frugalen Mahlzeit besuchte er noch eine ihm persönlich nahestehende Patientin in der Stadt. Endlich gegen 11 Uhr kam er heim. Ehe er zu Bett ging, ordnete er an, wie gewöhnlich um 6 Uhr morgens geweckt zu werden. Seinem treuen Diener antwortete er auf dessen Frage, ob er sich nicht eine Magenverstimmung zugezogen habe, auf die Herzgegend zeigend: „Nein, hier sitzt es." — Gegen Mitternacht setzten die stenokardischen Anfälle ein, die er aufzeichnete und deren folgendem er erliegen sollte.

Stenokardische Anfaelle
mit aeusserst heftigen Schmerzen.
Puls im Anfalle ganz verschieden,
einmal langsam c. 56-60, ganz
regelmaessig, stark gespannt,
dann wieder beschleunigt 80-90,
ziemlich gleich- und regelmaessig,
endlich vollstaendig arhythmisch
ganz inaequal, bald beschleunigt
bald langsamer, mit ganz
wechselnder Spannung.
Die ersten Sensationen dieser
Anfaelle datiren mehrere, 3-4,
Jahre zurueck, anfaenglich
ganz schwach, allmaehlich immer
ausgesprochener. Eigentliche
Anfaelle mit starken Schmerzen sind jetzt erst vor 5 od.
6 Tagen aufgetreten.
Geschrieben am 6 Juli 1905
Abends spaet, nachdem ich
soeben 3 heftige Anfaelle
gehabt habe.

LEZTE NIEDERSCHRIFT NOTHNAGELS ÜBER SEINE STENOKARDISCHEN ANFÄLLE

(nach *Max Neuburger,* Wien, 1922)

Nachschrift: Von ähnlichen Beispielen heroischer Gelassenheit von Ärzten, die sich forschend bis zum Ende beobachteten, sei noch kurz die Mitteilung des Psychiaters *Alfred Hoche* in seinem bekannten Buch „Jahresringe" (J. F. Lehmann, München, 1950) über das Sterben des Pädiaters **Theodor von Dusch** (1824—1890) wiedergegeben. Der von Leiden aller Art heimgesuchte Gelehrte wurde schließlich ein Opfer der schweren Heidelberger Influenzaepidemie des Jahres 1890. Eine Pneumonie war hinzugetreten. In klarer Voraussicht seines Erliegens versammelte er am Tag vor seinem Tod alle Assistenten um sein Bett und gab vor ihnen, als handelte es sich um eine klinische Demonstration, eine Epikrise des eigenen Falles mit zeitlich richtiger Voraussage seines Endes.

Schrifttum, soweit nicht schon quellengemäß im Text zitiert: Frey, A.: Albrecht von Haller und Salis-Seewis. W. Speemann, Berlin-Stuttgart, Bd. 41, 2. Abt. d. Deutschen National Literatur. — Frimmel, T. von: Ludwig van Beethoven, in „Berühmte Musiker", Bd. XIII, S. 85. Schles. Verlagsanstalt, Berlin; 4. Aufl. — Goethes Briefwechsel mit Zelter. Wolkenwanderer Verlag, Leipzig (1923), S. 412 und 415. — Greverz, O.: Albrecht von Hallers Berichte über die wichtigsten Offenbarungen nebst Hallers Lebensbild. R. F. Haller, Goldschach, Bern (1877). — Hirzel, L.: Albrecht Hallers Gedichte, eingeleitet von Dr. Ludwig Hirzel, Bern. J. Huber, Frauenfeld (1882). Gekrönte Preisschrift. — Hury, T.: Mémoires de Albrecht de Haller. Warington (1783), S. 144/147. — Russel, J. E.: History and Heroes of Art and Medicine (1861), S. 307. — Sullivan, J. W. N.: Beethoven. His Spiritual Development. Alfred A. Knopf, New York (1947), S. 275. — Thayer, A. W.: Beethovens Leben; deutsch übersetzt von Deiters. Bd. 4.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Fritz Callomon, 1374 Shattuck Aven. Berkeley 9, California, USA.

DK 61 (091)

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Heilstätte Felbring der Pensionsversicherungsanstalt der Arbeiter. (Leitender Arzt: Prim. Dr. med. *H. Koss*)

Grundzüge der Atemübungstherapie

von HEIMO MÖSENBACHER

Zusammenfassung: Es werden in knapper Form die Leitgedanken der Atemübungstherapie besprochen, ohne näher auf eine bestimmte Methodik einzugehen. Die wichtigsten Punkte sind: A. Entspannung und Konzentration auf die Übungen. B. Richtiges Zusammenspiel der Atembewegungen. C. Bedeutung der Ausatmung. D. Vermeiden von Preßatmung. E. Atmungsgymnastik. Die Absicht ist, dem praktisch tätigen Arzt das Wesen dieser Therapieform näherzubringen und ihm die Auswahl der geeignet erscheinenden Methodik zu erleichtern.

Summary: Principles of breathing exercise therapy are discussed briefly, without discussing any method in detail. The most important points are: A. Relaxation and concentration on the exercises. B. Correct co-ordination of the respiratory movements. C. Significance of expiration. D. Prevention of forced breathing. E. Breathing gymnastics. It is the intention, to explain this type of therapy to the practitioner, and to make the choice of a suitable method easier for him.

Résumé: L'auteur discute brièvement les idées directrices de la thérapeutique des exercices respiratoires sans aller jusqu'à traiter d'une méthode déterminée. Les points les plus importants sont: A. Détente et concentration sur les exercices. B. Harmonie judicieuse des mouvements respiratoires. C. Importance de l'expiration. D. Eviter l'expiration expulsive. E. Gymnastique respiratoire. L'intention de l'auteur est de rendre accessible au médecin praticien la nature précise de cette forme de thérapeutique et de lui faciliter le choix de la méthode qui lui apparaîtra appropriée.

Die Atemübungstherapie präsentiert sich dem Interessierten zunächst in Form von vielerlei Methoden mit einer Unzahl von Einzelübungen. Manches erscheint auf den ersten Blick unzusammenhängend, wenn nicht widersprechend, und mag Mißtrauen erwecken gegenüber dieser Behandlungsart, die überdies vielfach mit dem Fluidum des Paramedizinischen behaftet wird, weil sie manche Gesundheitsapostel predigen oder weil der Neuling erst auf dem Umweg über die Joga-Lehre, in der sie eine der acht Joga-Sutras bildet, mit ihr bekannt wurde.

In der Tat besitzt die Atemübungstherapie eine ehrwürdige Tradition und einen weitverzweigten Stammbaum, denn seit alters her gilt der Atem als Symbol des Lebens. Es ist verständlich, daß sich die Heilkunde aller Völker seit Urbeginn — wobei sie anfänglich meist in Priesterhänden lag — mit diesem offensichtlich zentralen Lebensgeschehen befaßt, nach einer Erklärung, Erforschung und Verbesserung der Atmung und nach Heilung mit ihrer Hilfe strebt.

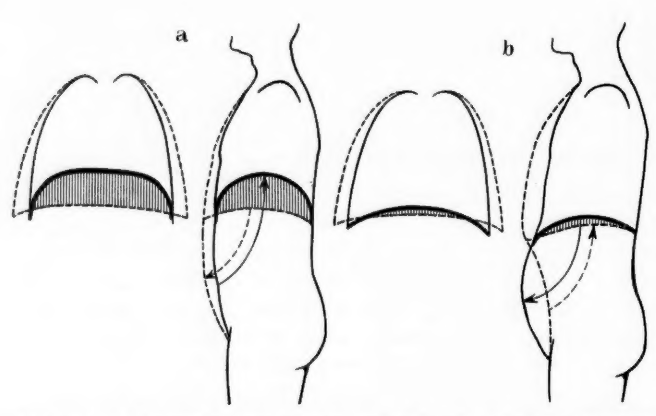
Diese ständige Aktualität birgt die Gefahr, Vorstellungen aus verschiedenen Entwicklungsstufen zu vermengen: mystische, magische, empirische, spekulative und experimentelle Vorstellungen. Welche Verlockung für Gesundheitsapostel! Für uns Ärzte gilt daher in der Atemtherapie besonders die Mahnung, nicht den Boden experimenteller atemphysiologischer Grundlagen zu verlassen! Jede darauf aufgebaute Methodik aber sichert den Atemübungen heute den ersten Platz im funktionellen Training der Thoraxorgane.

Es soll hier versucht werden, die allgemeinen Grundlagen der meisten heute geübten Methoden kurz zusammengefaßt darzustellen.

Aus der später angeführten Reihe von Indikationen ist unschwer zu entnehmen, daß es nicht ein einziges Schema der Atemübungstherapie geben kann, sondern daß diese innerhalb einer breiten Skala von Atmungsfehlern gezielt variiert werden muß. Die Variationsbreite der Übungen erstreckt sich nicht nur auf die unterschiedlichen Krankheitsgruppen, sondern ist auch innerhalb derselben individuell beträchtlich; ein Haltungsfehler z. B. kann sehr verschiedener Art und Lokalisation sein; aber auch bei einem Emphysem muß die Genese erkannt und berücksichtigt werden. Ein organisch ausgelöstes Emphysem verlangt anders abgestufte Übungen als ein funktionell ausgelöstes.

Trotz verschiedener Methodik und trotz des Zwanges zur reichhaltigen individuellen Abwandlung hat die Atemübungstherapie gemeinsame Grundzüge bei der praktischen Durchführung, die sich aus der Pathophysiologie der Atmung ableiten. (Sind diese Grundzüge bei einer Methode nicht zu erkennen, so ist besondere Skepsis walten zu lassen. Es gibt kunstvoll anmutende „Systeme", denen ein ernsthafter physiologischer Hintergrund fehlt.) Für gewöhnlich gelangt man zur Erkenntnis dieser Gemeinsamkeiten erst nach eingehendem Studium verschiedener Methoden. Grundsätzlich geht es immer darum, eine unökonomische Fehlatmung in eine ökonomische Atmung überzuführen, d. h., bei vermehrter Schonung des (normalen oder pathologisch veränderten) Atmungsapparates eine funktionelle Leistungssteigerung zu erzielen. Es resultiert eine direkte Verbesserung der äußeren Atmung und eine indirekte Verbesserung der inneren Atmung durch vermehrtes Gasangebot für den Zellstoffwechsel.

A. Erste Voraussetzung jeder Übungsbehandlung ist körperliche und seelische Entspannung des Übenden und Konzentration auf die Übungen. Es kann dazu das autogene Training nach *J. H. Schultz* herangezogen werden (13). Oder es werden vorher Lockerungsübungen durchgeführt (5). Aber auch die Körperlage und das Dringen auf eine langsame und passive Ausatmung (bis der Einatmungsimpuls von selbst kommt!) wirken in diesem Sinne (11, 12, 13, 15).



Schema 1: Wechselbeziehung zwischen thorakaler und abdominaler (diaphragmaler) Atmung: – – – – – Inspirium; ——— Exspirium. A: Richtiges Zusammenspiel: Ausweichen der Baucheingeweide im Inspirium, Nachdrängen mit Hilfe der Bauchdecken im Exspirium. B: Fehlatmung: Behinderung der Zwerchfellbewegungen durch paradoxe Aktion der Bauchdecken.

B. Zusammenspiel der Atembewegungen: Damit sind vor allem synchrone Respirationsbewegungen des Zwerchfelles und des Brustkorbes gemeint. Die Bauchdecken befinden sich hierbei in einem Wechselspiel mit dem Zwerchfell durch Vermittlung der Baucheingeweide, welche durch die Zwerchfellexkursionen verformt werden. Schematisch ist die respiratorische Thoraxaktion einer Blasebalgbewegung, die Zwerchfellaktion einer Kolbenbewegung vergleichbar. Beide können unabhängig voneinander betätigt werden. Zu einer optimalen Ventilation kommt es jedoch nur bei gemeinsamem Ablauf beider Bewegungen in der In- und in der Exspirationsphase im wechselseitigen Zusammenspiel mit der Bauchdeckenmuskulatur. Die Inspirationsbewegung ist eine aktive Bewegung durch Kontraktion der Inspirationsmuskeln (Zwerchfell und Rippenheber = Mm. intercostales ext.), die Exspirationsbewegung eine passive, hervorgerufen durch die eigene Retraktionskraft der Lungen und den Tonus der Bauchmuskulatur, ermöglicht durch Erschlaffung der Inspirationsmuskeln. Muß die Exspiration ausnahmsweise forciert oder vertieft werden, dann soll dies hauptsächlich durch Betätigung der Bauchmuskulatur geschehen, wobei sich der Druck über die Baucheingeweide dem erschlafften Zwerchfell mitteilt. Niemals soll die Ausatmung mit aktiver Hilfe der Thoraxmuskulatur ertrotzt werden (Preßatmung!). Es muß daher durch die Übungen neben der synchronen Betätigung der Inspirationsmuskeln auch die alternierende, antagonistische Tätigkeit der Bauchmuskeln automatisiert werden. Darüber hinaus soll mit diesen Übungen eine bessere Thoraxbeweglichkeit und eine Kräftigung der Inspirationsmuskeln (besonders des Zwerchfells) erzielt werden. So kommt es zu einer besseren Ausnützung und zu einer geringen Vermehrung der Vitalkapazität (maximales Atemvol.).

Die Erfüllung dieser Forderungen ist mit verschiedener **Methodik** möglich.

Übersicht:

Inspirium: aktiv, Kontraktion der Inspirationsmuskeln

a) Thoraxausdehnung durch Hebung der Rippen (Mm. intercostales externi),

b) Abflachung (Kontraktion) des Zwerchfells,

c) Vorwölben der Bauchdecke ermöglicht Tiefertreten des Zwerchfells durch Ausweichen der Baucheingeweide.

Exspirium: passiv, Erschlaffung der Inspirationsmuskeln

a) Kontraktion der Lungen durch Eigenelastizität, passives Mitgezogenwerden von Thoraxwand und Zwerchfell,

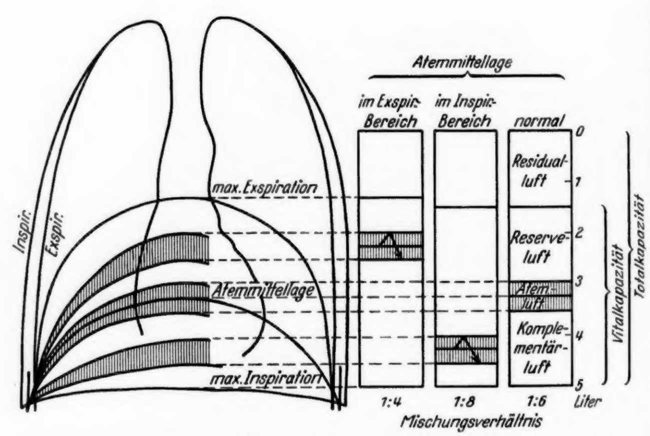
b) Unterstützung der Thoraxverengung durch Eigenelastizität des Thoraxskeletts (pathologisch durch Mm. intercostales int. und „Atmungshilfsmuskulatur"),

c) Unterstützung der Zwerchfellwölbung durch Tonus oder aktive Betätigung der Bauchdeckenmuskeln, dadurch Hochdrücken der Baucheingeweide.

C. „Mehr aus- als einatmen!" — Dieses Schlagwort bezieht sich natürlich nicht auf das Gasvolumen, sondern auf die Atemmittellage. Mit anderen Worten: Die Gesamtventilation soll sich mehr im Exspirationsbereich als im Inspirationsbereich abspielen. Gründlichste, dabei langsame Exspiration ist ein Hauptgebot jeder Atembehandlung. Es bietet folgende Vorteile:

1. Eine Überdehnung des Lungengewebes und deren ominöse Rolle in der Emphysemgenese wird vermieden. Elastizität und Retraktionskraft werden geschont und geübt.

2. Das Mischungsverhältnis der Respirationsluft wird zugunsten des Sauerstoffs verbessert, denn es tritt bei gleichbleibendem Atemvolumen (Atemluft) eine Verkleinerung des funktionellen minimalen Lungenvolumens (Reservevolumen plus Residualvolumen) ein. Somit ist das Verhältnis von frisch eingeatmeter Luft zu der in den Lungen verbliebenen günstiger geworden (Schema 2).



Schema 2: Mischungsverhältnis von In- und Exspirationsluft in Beziehung zur Atemmittellage. Befindet sich letztere im Exspirationsbereich, so ist das Mischungsverhältnis günstig für den Sauerstoffanteil; befindet sie sich im Inspirationsbereich, so ist es ungünstig bei gleichem Atemvolumen.

3. Der funktionelle Totraum *(Rossier)* wird vermindert durch eine Verkleinerung des anatomischen Totraumes und eine Verbesserung der Durchmischungszeit der Gase in den Alveolen; eine weitere Förderung der Sauerstoffaufnahme.

4. Durch Vermeiden des extremen funktionellen Inspirationsbereiches entfallen Dehnungsreize, welche propriorezeptive Exspirationsimpulse induzieren, die ihrerseits — bei entsprechender Stärke — Preßatmung (s. u.) begünstigen können.

Eine geringe Erhöhung des Strömungswiderstandes in den Luftwegen ist im funktionellen Exspirationsbereich allerdings bei bronchospastischen Zuständen und Phrenikusparese zu berücksichtigen.

D. Vermeiden von „P r e ß a t m u n g". Eine Preßatmung liegt dann vor, wenn (im Exspirium) die Retraktionskraft der Lungen durch den Druck der aktiv an der Exspiration beteiligten Körperwandmuskulatur übertroffen wird. Es herrscht ein positiver *Dondersscher* Druck im Pleuraraum. Im allgemeinen wird Preßatmung immer eintreten bei aktiver Beteiligung der Thoraxmuskulatur an der Ausatmung: Bei forcierter Ausatmung, Dyspnoe, Stenosen der Luftwege oder nur aus schlechter Angewohnheit (meist in Form einer Fehlfunktion in den oberen Atemwegen: Kehlkopf, Rachen, Nase). Preßatmung ist immer nachweisbar beim Asthma bronchiale und anderen stenosierenden Bronchialerkrankungen.

G e f a h r e n d e r P r e ß a t m u n g

1. Bei höhergradigem chronischem Lungenemphysem beschwört der Verlust der elastischen Retraktionskraft das relative Überwiegen der aktiven muskulären Nachhilfe bei der Ausatmung herauf. Andererseits ist eine primär ausgeübte Preßatmung eine der häufigsten Ursachen für ein Emphysem: Durch Überdehnung der Alveolarwände kommt es zu einer Elongierung und teilweisen Drosselung der funktionellen und nutritiven Endgefäße in den Lungen. Das führt einerseits zu mangehafter O_2-Aufnahme infolge zu kurzer Kontaktzeit (durch Verminderung des Gesamtgefäßquerschnittes und beschleunigte Blutströmungsgeschwindigkeit), andererseits zu schlechterer Ernährung der überdehnten Alveolarwände, schließlich zur Verschmelzung mehrerer Alveolen durch Einreißen der Wände. Verkleinerung der Kontaktfläche für den Gasaustausch und weitere Querschnittsverminderung der Blutstrombahn sind die folgenden Stationen dieses circulus vitiosus in der Emphysemgenese.

2. Die intraalveoläre Druckerhöhung bei der Preßatmung kommt dadurch zustande, daß sich der extrapulmonale Überdruck gleichmäßig auf Lungengewebe und Bronchialverzweigungen auswirkt und die Kaliber der kleineren Bronchien, die ohne Knorpelstützen sind, unverhältnismäßig stark verengert. (Auch die normalen respiratorischen Kaliberschwankungen betreffen diese Bronchien am meisten [16].) Somit verhält sich das Kaliber der Abflußbahn reziprok zum Druck des von peripher abströmenden Gases. Die alleinige intrapulmonale Retraktionskraft dagegen wirkt sich nach dem Kräfteparallelogramm am stärksten auf die kleinsten Querschnitte (die Alveolen) aus, ohne einen Engpaß in der Abflußbahn zu erzeugen.

3. Der intrathorakale Überdruck bei der Preßatmung behindert den Rückstrom des Blutes zum Herzen und erschwert die Herzaktion.

Die verhängnisvolle Rolle der Preßatmung besteht also in: unökonomischer Sauerstoffausnützung, Emphysemförderung und Kreislauferschwerung.

Zur **Vermeidung der Preßatmung** haben wir folgende praktische Möglichkeiten:

a) Korrektur falscher Atemgewohnheiten, disponierender anatomischer Hindernisse und Haltungsfehler,

b) langsame, passive Exspiration (übungsweise Exspirationsdauer dreimal so lang wie Inspirationsdauer, um der Versuchung des Pressens zu entgehen),

c) Kräftigung der Inspirationsmuskulatur (bes. Zwerchfell und Mm. intercostales ext.), um ausgiebige Atemexkursionen zu ermöglichen und im Bedarfsfalle zeitliche Verkürzungen der Atemphase im Inspirationsanteil vornehmen zu können,

d) Kräftigung der Bauchmuskeln. Das Hochwölben des Zwerchfells in der Exspiration geschieht immer passiv unter Zuhilfenahme der Bauchpresse. Letztere wird niemals Preßatmung auslösen, wenn nicht gleichzeitig eine aktive thorakale Ausatmung stattfindet. Schlaffe Bauchdecken (Hängebauch) aber lassen das Zwerchfell in die Bauchhöhle absacken, hemmen die Exspiration und die Entspannung der Lunge in kraniokaudaler Richtung,

c) tiefste Inspiration vermeiden (Gründe wurden unter C besprochen: propriorezeptive Dehnungsreflexe nach *Fleisch, Hess*).

E. **Atmungsgymnastik** zur Bekämpfung von Haltungsfehlern und muskulären Schwächen, welche einer optimalen Atmung hinderlich sind. Es handelt sich um ein spezielles gymnastisches Körpertraining, das entsprechend der Vielzahl und dem Schwerpunkt der zu beeinflussenden Fehler außerordentlich vielseitig und variabel sein muß. Die Grundzüge decken sich mit denen der allgemeinen Gymnastik.

Es werden Lockerungs- und Kräftigungsübungen unterschieden.

1. Lockerungsübungen: Sie bezwecken die Lockerung fehlerhafter Versteifungen des Skeletts (besonders der Wirbelsäule, des Brustkorbes, aber auch des Becken- und Schultergürtels und der Beine) sowie rigider Muskelpartien (besonders an Schulter, Hals und Rücken).

2. Kräftigungsübungen sind für Muskelgruppen bestimmt, welche maßgeblich die Atmung und die für sie ideale Haltung beeinflussen. In erster Linie werden sie daher Rücken-, Bauch- und Gesäßmuskulatur betreffen; erst in zweiter Linie — und bei groben Fehlern — die Schultergürtelmuskulatur, welche ohnehin zu unökonomischer, verkrampfter Atmungshilfe mißbraucht wird. Auch Behandlung der Hals-, Mundboden- und Gesichtsmuskulatur, ja sogar der Fußmuskulatur kann notwendig werden.

Es erhebt sich nun die Frage nach den **Indikationen** und den **Grenzen** der soeben in den technischen Grundzügen skizzierten Atemübungstherapie.

Die moderne Zivilisation schafft ein Treibhausklima für schlechte Atemgewohnheiten, welche sich aus neurotischer Verkrampfung und körperlicher Bequemlichkeit ergeben. Es handelt sich um oberflächliche und falsche Atembewegungen, um Preßatmung und körperliche Fehlhaltung. Manche „Teenager-Sänger" demonstrieren diese Phänomene unbewußt als künstlerisches Abbild der Zeit: „Songs" in rhythmischer Preßatmung, vorgeführt in „klassischer" Fehlhaltung!

Vielfach wird die zentrale Stellung der Fehlatmung im Komplex der „Managerkrankheit" zuwenig gewürdigt, sonst müßte Atemübungstherapie mit an erster Stelle im Therapieplan jedes kranken Managers stehen. *A. Durig* weist schon 1931 in seiner Arbeit „Über die physiologischen Grundlagen der Atemübungen" besonders auf die Kreislaufwirkung der Atemübungen und die bessere O_2-Versorgung des Herzmuskels hin sowie auf die genetische Beziehung der Preßatmung zur Koronarinsuffizienz (2).

Der Ausbau der Thoraxchirurgie erfordert zunehmende Beachtung der funktionellen Folgen und der Mittel zu ihrer Beseitigung. Gleiches verlangt die Rehabilitation Lungenkranker.

Die Atemübungstherapie hat eine spezifische, g e z i e l t e I n d i k a t i o n bei den folgenden Störungen:

A. Äußerer Atmungsapparat:
1. Chronisches Lungenemphysem
2. Chronische Bronchitiden
3. Asthma bronchiale (funktionell angepaßte Atemtechnik)
4. Mechanische Behinderung des Atemapparates
   a) Schwarten
   b) nach thoraxchirurgischen Eingriffen
   c) defektgeheilte Lungentuberkulose
   d) Thoraxdeformitäten
   e) körperliche Fehlhaltung
5. Pneumokoniosen
6. Bronchiektasien (Förderung der Selbstreinigung)
7. Muskuläre Schwäche oder partielle Lähmung

B. Das Herz wird als intrathorakal gelegenes Organ in seiner Tätigkeit ebenfalls direkt von der Art der äußeren Atmung beeinflußt; letztere kann die Blutförderung unterstützen oder erschweren, je nach dem guten oder schlechten Zusammenspiel der Atembewegungen. Das betrifft besonders die Stauungslunge.

Ungezielt, mehr als Adjuvans einer anderen Behandlung, leistet die Atemübungstherapie Ausgezeichnetes bei:

A. 1. verschiedenen Kreislaufstörungen,
2. vegetativer Fehlsteuerung von Organen,
3. Neurosen, nervöser Übererregbarkeit,
4. arteriellen Hypertonien,

B. bei Gesunden zur Atemschulung
1. als Emphysemprophylaxe,
2. im Training der Sportler (Erhöhung der atmungsdeterminierten Leistungsgrenze),
3. bei bestimmten Berufen zur Korrektur unphysiologischer Beanspruchung des Atmungsapparates.

Kontraindikationen — zwar nicht gegen eine geschulte Atmung, aber gegen forcierte atemtherapeutische Übungen — sind besonders:
1. alle akuten Lungen- und Bronchialerkrankungen,
2. aktive Lungentuberkulose,
3. akutes Herzversagen, namentlich der Myokardinfarkt.
4. Im akuten Anfall des Asthma bronchiale ist die Übungsbehandlung ebenfalls nicht am Platze, jedoch soll im Zwischenstadium durch sie bedingt-reflektorisch eine Automatie der geschulten Atmung erworben werden, welche die Auswirkungen und den Ausbruch der Stenoseatmung weitgehend ausschaltet.

Abschließend sei nochmals betont, daß es nicht die Absicht dieses Beitrages ist, eine Anleitung zur Atemübungstherapie zu geben, sondern lediglich einen Überblick über die allgemeinen Grundgedanken jeder Atemschulung. Es wurde schon erwähnt, daß es verschiedene Wege zu ihrer Verwirklichung gibt. Theoretische Fragen wurden nur insoweit berührt, als sie für die Durchführung und das Verständnis dieser Therapieform notwendig erscheinen. Die Vorgänge der zentralen Atmungsregulierung blieben daher unerwähnt. Der an der Atemübungstherapie interessierte Arzt soll vor allem erkennen, worauf es hauptsächlich ankommt, um Anzeigen und Grenzen dieser Therapieform beurteilen zu können und um kritisch die ihm geeignet erscheinende Methodik auszuwählen.

Einen oberflächlichen Einblick in die bei uns geübte Methodik kann die hier wiedergegebene Seite eines Merkblattes vermitteln, welches unseren Patienten ausgehändigt wird, wenn sie an der Atemübungstherapie teilnehmen. Diese wird bei uns ins Form einer Gruppentherapie durchgeführt, wobei die Patienten in etwa zehn wöchentlich stattfindenden Vorträgen mit den Grundlagen und der Durchführung der Atemübungstherapie vertraut gemacht werden.

Merkblatt

I. Atemübungen

Vorbedingungen:
1. Vollständige Konzentration auf die Atemübungen!
2. Niemals anstrengen beim Atmen, alles muß locker und entspannt sein!
3. Übungen morgens und abends bei offenem Fenster in Rückenlage, möglichst flach, Arme seitlich am Körper.
4. Einatmen durch die Nase, kurz in Einatmungsstellung bleiben, ausatmen durch den Mund unter Formung eines „W".

Grundsatz:

„Mehr aus — als einatmen!"
Einatmen 1/4
Ausatmen 3/4 der Zeiteinheit (einer Atemphase)

Bauchatmung:
1. Übung: Einatmung durch die Nase in den Bauch unter Vorwölben der Bauchdecke; kurz in Einatmungsstellung bleiben; tiefste Ausatmung durch den Mund unter Formung eines „W" und Einziehen der Bauchdecke.
   Brustkorb bleibt unbewegt!
2. Übung: Atmung wie oben, dabei Hände mit gespreizten Fingern so auf den Bauch legen, daß die Daumenballen auf die Rippenbögen zu liegen kommen; leichten Gegendruck gegen die Atmung ausüben, Druck allmählich steigern. Bei der Ausatmung außerdem die Bauchdecke von unten nach oben kräftig einziehen.
3. Übung: Rückenlage, Arme seitlich am Körper, einatmen wie vorher. Bei der Ausatmung Beine an den Körper ziehen, unterhalb der Knie mit den Armen umschlingen und bei tiefster Ausatmung fest gegen den Bauch drücken.

Brustatmung:
4. Übung: Rückenlage, Arme seitlich am Körper.
   Tiefste Einatmung (ausnahmsweise!) mit dem Brustkorb, ohne den Bauch zu bewegen (ihn vor allem beim Einatmen nicht einziehen!). Tiefste Ausatmung unter Formung eines „W".

Vollatmung:
5. Übung: Einatmung in Bauch und Brustkorb gleichzeitig; kurz in Einatmungsstellung verbleiben,
   langsam und möglichst tief ausatmen!
   Sowohl bei Ein- als Ausatmungsbewegung der Bauchatmung einen knappen Vorsprung geben!
   Jetzt auf alleinige Nasenatmung umstellen.

Der zweite Teil des Merkblattes umfaßt die Atemgymnastik, die in unserer Heilstätte hauptsächlich auf die Gruppe der defektgeheilten Lungentuberkulose abgestimmt ist und daher keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen kann.

Schrifttum: 1. Bürger, M.: Pathologische Physiologie, Thieme, Leipzig (1958). — 2. Durig, A.: Wien. klin. Wschr. (1931), H. 1. — 3. Gilbert, Jean: Acta tuberc. belg., 50 (1959), S. 221—251. — 4. Hammarsten, J. F., Wolf, St.: Med. Clin. N. Amer., 43 (1959), S. 113—126. — 5. Heckscher, H. u. Elliot, Rut: Réeducation fonctionelle par la gymnastique dans l'insuffisances respiratoires chronique Paris (1959). — 6. Hofbauer, H.: Atemregelung als Heilmittel. Wien (1948). — 7. Kohlrausch, W., in Hansen-Bloch: Therapeutische Technik, Thieme, Stuttgart (1956). — 8. Lakatos, M.: Zbl. Tuberk., 83 (1959), S. 205, aus Rozhl. Tuberk., 19 (1959), S. 312—317. — 9. Lottenbach, K.: Hdbch. inn. Med. IV/2, Berlin (1956). — 10. Mösenbacher, H.: Wien. med. Wschr. (1957), S. 919. — 11: Mösenbacher, H.: Tuberk.-Arzt (1959), S. 622. — 12. Parow, J.: Funktionelle Atmungstherapie, Thieme, Stuttgart (1953). — 13. Rosa-Wolff, L.: Kongreßbericht, Bad Homburg v. d. H. (1956). — 14. Rossier-Bühlmann-Wiesinger: Physiologie u. Pathophysiol. der Atmung. Berlin (1956). — 15. Schmitt, J. L.: Atemheilkunst, Humata-Verl. (Bern-Salzburg) (1954). — 16. Stutz, E.: Fortschr. Röntgenstr., 72 (1950), S. 129, 309 u. 443. —

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Mösenbacher, Muthmannsdorf 70, Heilstätte Felbring, Nd.-Österr.

DK 612.21

Aus der Univ.-Hals-Nasen-Ohrenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Kindler*)

Nil nocere! Hypopharynx- und Larynx-Karzinome als Spätfolge nach Röntgenbestrahlung gutartiger Haut- bzw. Lymphknotenerkrankungen im Halsgebiet*)**)

von P. KRAHL

Zusammenfassung: Es wird über die Entstehung von Strahlen-Karzinomen im Larynx- und Hypopharynxbereich berichtet. Ihre Diagnose ist gebunden an die Lokalisation des Tumors in strahlengeschädigtem Gewebe und an den Nachweis einer Latenzzeit von ein- bis mehreren Jahrzehnten zwischen Strahlenbehandlung und Tumorentwicklung. Meist handelt es sich um Plattenepithel-Karzinome. Ihre Entstehung beruht wahrscheinlich auf einer somatischen Mutation, wobei möglicherweise innere und äußere Reize zusätzlich eine Rolle spielen (Synkarzinogenese). — Es wird über zwei Frauen berichtet, bei denen 40 Jahre nach einer Halslymphknotenbestrahlung ein Hypopharynx-Karzinom auftrat, und über einen Mann, der 40 Jahre nach Röntgenbestrahlung wegen Bartflechte ein Epiglottis-Karzinom bekam. Die Behandlung bestand in Operation und Nachbestrahlung sowie wiederholten plastischen Deckungsversuchen der verbliebenen Pharynxfisteln. Während bei einer Kranken ein therapeutischer Erfolg erzielt wurde, kamen die beiden anderen wegen Nekrosenbildung an Karotisblutung bzw. Aspirationspneumonie ad exitum. Im übrigen wird noch über eine Larynxpapillomatose und -Leukoplakie bei einem Mann 40 Jahre nach Bestrahlung einer Halslymphknoten-Tbk. berichtet, die als Präkanzerose aufgefaßt werden kann. — Unter Berücksichtigung der Mitteilungen im Schrifttum und der eigenen Beobachtungen sollte die Anwendung größerer Strahlendosen, vor allem bei Jugendlichen, der Behandlung bösartiger Tumoren vorbehalten bleiben. Kleine Entzündungsdosen dürften wohl unschädlich sein.

Summary: A report is given on the origin of radiation carcinomas in the larynx- and hypopharynx-region. Their diagnosis depends on the localization of the tumor in tissue damaged by radiation and on the proof of a latent period of one to several decades between radiation treatment and the development of the tumor. They are usually tesselated epithelium carcinomas. Their origin is probably based on a somatic mutation, in which internal and external stimuli possibly play an additional part (syncarcinogenesis). — A report is given on two women, in whom a hypopharynx carcinoma developed 40 years after radiation of the cervical lymph nodes, and on a man, who developed an epiglottis carcinoma 40 years after radiation treatment for tinea barbis. The treatment consisted of surgery and postoperative radiation, as well as repeated plastic grafting attempts of the remaining pharynx fistulas. While with one of the patients therapy was successful, the other two died as a result of carotid hemorrhage, respectively aspiration pneumonia, because of formation of necroses. Furthermore, there is a report on a larynx-papillomatosis and -leukoplakia, which may be considered as precancerous, in a man, 40 years after treatment of a cervical lymphnode tuberculosis. — With consideration of the reports in literature and the author's own observations, higher radiation doses, particularly in adolescents, should be employed only for the treatment of malignant tumors. Small anti-inflammatory doses are probably not harmful.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet de l'apparition de cancers dus aux irradiations dans la zone laryngée et hypopharyngée. Leur diagnostic est lié à la localisation de la tumeur dans le tissu lésé par les rayons et à la démonstration d'une période latente allant de dix ans à plusieurs dizaines d'années entre la radiothérapie et l'évolution d'une tumeur. La plupart du temps il s'agit d'épithéliomas malpighiens. Leur naissance repose vraisemblablement sur une mutation somatique, au cours de laquelle il se peut que des irritations internes et externes jouent complémentairement un rôle (syncarcinogénèse). — L'auteur rapporte les cas de deux femmes chez qui, 40 ans après une irradiation de ganglions lymphatiques du cou, un cancer hypopharyngé fit son apparition, et le cas d'un homme qui, 40 ans après une irradiation d'une sycose, présenta un cancer de l'épiglotte. Le traitement consista en opération et irradiation secondaire, de même qu'en tentatives plastiques répétées de couverture des fistules pharyngées qui existaient encore. Alors que chez une malade un excellent résultat thérapeutique fut obtenu, les deux autres succombèrent, par suite de formation de nécrose, du fait d'une hémorragie carotidienne, respectivement d'une pneumonie de déglutition. L'auteur rapporte encore au sujet d'une papillomatose et d'une leucoplasie du larynx chez un homme, 40 ans après l'irradiation d'une tuberculose des ganglions lymphatiques du cou et qui peut être interprétée comme une dermatose précancéreuse. — Compte tenu des communications fournies par la bibliographie et des observations personnelles de l'auteur, l'application de fortes doses de rayons, surtout chez les adolescents, devrait être réservée au traitement de tumeurs malignes. De petites doses inflammatoires seraient vraisemblablement inoffensives.

Während der letzten Jahre konnten wir einige Kranke an unserer Klinik beobachten, die an einem Karzinom im Larynx- und Hypopharynxbereich litten, zugleich aber ausgedehnte Narbenflächen an der äußeren Halshaut sowie Atrophie der darunterliegenden Weichteile aufwiesen. Diese Narben rührten von Röntgenbestrahlungen her, die wegen gutartiger Erkrankungen vor etwa 40 Jahren durchgeführt wurden. Wegen engster Nachbarschaft von Strahlenschädigung der Haut und Tumorbildung nahmen wir in diesen Fällen an, daß es sich dabei um sogenannte Strahlen-Karzinome handelt.

Diese Beobachtungen bilden wegen ihrer Seltenheit sowie ihrer ätiologischen und therapeutischen Problematik die Veranlassung, mit der vorliegenden Veröffentlichung einen Überblick über den gegenwärtigen Stand der Erfahrungen und Erkenntnisse um das Strahlen-Karzinom zu geben. Dies sollte vor allem auch deshalb geschehen, weil im deutschen Schrifttum im Gegensatz zum anglo-amerikanischen nur relativ wenig Publikationen auf diesem Gebiet vorliegen.

*) Nach einem Vortrag auf der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft der Hals-, Nasen- u. Ohrenärzte vom 29. Mai bis 2. Juni 1960 in Bremen.

**) Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. *A. Eckert-Möbius*, Halle, zum 70. Geburtstag.

Das **Strahlen-Karzinom,** wie auch das osteogene Strahlen-Sarkom, ist eine außerordentlich seltene Krankheit *(Hug* u. *Feine).* Die bösartigen Strahlentumoren sind vor allem in der Pionierzeit der Strahlentherapie bekanntgeworden. Damals erkrankte als erster ein Röntgentechniker, der nach einer Latenzzeit von 7 Jahren 1902 ein Röntgen-Karzinom am Handrücken bekam (Zit. *K. H. Bauer*). Später wurden zahlreiche Ärzte, Techniker und Kranke hiervon betroffen. Viele Röntgenpioniere (u. a. *Holzknecht* u. *Kraus)* sind an den Metastasen eines von der Haut ausgehenden Strahlenkrebses zugrunde gegangen. Bekanntlich wurde ihnen in Hamburg ein Gedenkstein errichtet. — Die Bezeichnung **„Röntgen-Karzinom"** wurde von *Hesse* 1911 geprägt und eingeführt, der damals über 93 Fälle berichten konnte.

Es wirken aber nicht nur Röntgenstrahlen kanzerogen, sondern jegliche andere ionisierende Strahlung (Strahlung von Radium, von künstlichen radioaktiven Isotopen, Thorium X usw.). Abgesehen von den Beobachtungen beim Menschen hat man Strahlen-Karzinome experimentell auch bei Tieren erzeugen können *(Raper, Henshaw* u. *Snider* u. a.).

Während der letzten 10 Jahre sind nach unserer Kenntnis etwa 50 Veröffentlichungen über das Strahlen-Karzinom bekanntgeworden, ein Teil davon (u. a. *Albert, Bablik, O. Hofer, Karcher* u. *Gehrig, E. G. Mayer, Marquardt, Scherer, Theissing, Vosten, Zobel*) im deutschen Schrifttum; eine ausführliche Erörterung aus jüngster Zeit findet sich in *K. H. Bauer:* „Das Krebsproblem". — Von dem erwähnten osteogenen Strahlen-Sarkom soll in unserem Zusammenhang nicht die Rede sein.

Nach ihrer **Lokalisation** treten die Strahlen-Karzinome meist auf der äußeren Haut im Bereich von strahlenverändertem Gewebe auf *(K. H. Bauer).* Sie können sich jedoch auch an inneren Organen entwickeln, was lange Zeit umstritten war.

Die erste Mitteilung über ein Strahlen-Karzinom im Bereich des Larynx verdanken wir *von Eicken.* Es handelte sich um einen Krebs, der 9 Jahre nach Strahlenbehandlung einer Sycosis parasitaria entstanden war. Später folgten zahlreiche Publikationen über ähnliche Beobachtungen, u. a. von *Bablik, Boette, Goolden, Holinger* u. *Rabbett, Leroux-Robert, Slaughter* u. *Southwick, Som* u. *Peimer, Theissing* u. *Vosteen.* Die Anzeige zur früher durchgeführten Strahlenbehandlung bildeten meist Halslymphknoten-Tuberkulose, Aktinomykose, Lupus vulgaris und andere Hautkrankheiten, gelegentlich auch die *Basedow*sche Krankheit (Schilddrüse) *(André* u. *Pinel, Raven* u. *Levison, Kruchen). Som* u. *Peimer* teilten einige Fälle von Kehlkopfrachen-Karzinomen mit, die angeblich infolge von Strahlenbehandlung eines Stimmlippenkrebses entstanden sein sollen. Die Latenzzeit betrug 17 bzw. 20 Jahre. *Baron, Clark, Goolden, Rovney* u. *Powell, Simpson* u. *Hempelmann, Uhlmann* sowie *Wilson* u. *Mitarb.* beobachteten nach frühkindlicher Röntgenbestrahlung u. a. von Thymushyperplasien in einer größeren Zahl von Fällen die Entstehung von Schilddrüsen-Karzinomen.

Unter den für die Entwicklung von Strahlen-Karzinomen angeschuldigten Strahlenkörpern wird häufig auf das Kontrastmittel Thorotrast hingewiesen, welches intrakavitär und intraarteriell vielfach Verwendung fand. Oft blieben Teile des Kontrastmittels am Orte der Einbringung liegen und verursachten hier Strahlenschäden, nicht selten bösartige Tumoren (u. a. *O. Hofer, Matzker u. Mitarb.*).

Auch wir haben kürzlich einen solchen Kranken gesehen, bei dem vor 20 Jahren eine Arteriographie am Halse ausgeführt wurde, dabei aber Kontrastmittel im Gewebe liegengeblieben war. Der Patient suchte die Klinik wegen Heiserkeit auf. Ihre Ursache lag in einer linksseitigen Rekurrensparese, wahrscheinlich infolge Läsion des Nerven durch das strahlengeschädigte Gewebe. Vom Warzenfortsatz bis an das Schlüsselbein heran konnte ein derber Narbenstrang getastet werden, der röntgenologisch Kontrast bildete. Kontrastmittel-Depots fanden sich auch in Leber und Milz. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß sich in diesem Gebiet später eine Geschwulst entwickeln wird *(Drumm).*

Als Voraussetzung für die **Diagnose** eines Strahlen-Karzinoms ist von Wichtigkeit, daß sich der Tumor im Bereich von Gewebe entwickelt, welches deutliche Strahlenveränderungen aufweist. Derbe, schwielige, oft kaum verschiebliche, flächenhafte Narben mit Gefäßerweiterungen und Pigmentverschiebungen, meist verbunden mit Atrophie und Fibrose des darunterliegenden Weichteilgewebes, sind hierfür charakteristisch. Von Bedeutung ist ferner der Nachweis einer Latenzzeit zwischen Bestrahlung und Auftreten der Geschwulst, die in gewissen Grenzen schwanken kann, mindestens aber 4, oft auch bis zu 40 Jahren beträgt *(K. H. Bauer).* Beim Strahlen-Karzinom des Lupuskranken ist die Latenzzeit dagegen auf wenige Jahre (2—4 Jahre) verkürzt *(Hug* u. *Feine).* Aus diesem Grunde beobachtet man Strahlen-Karzinome im allgemeinen nur bei solchen Kranken, die bereits in ihrer Jugend bestrahlt wurden. Ältere Patienten überleben gewöhnlich nicht den Ablauf der erforderlichen Latenzzeit. Histologisch handelt es sich beim Strahlen-Karzinom meist um Plattenepithelgewächse mit starker Hornperlenbildung (*Flaskamp* u. a.).

Die Frage der **Entstehung** des Strahlen-Karzinoms ist bisher noch nicht eindeutig geklärt worden. In unserem Zusammenhang kann hierauf nur mit einem kurzen Hinweis eingegangen werden. Vor allem werden somatische Mutationen diskutiert (*Hug* u. *Feine, Marquardt* u. a.), die wohl meist erst unter Mitwirkung weiterer äußerer oder innerer Faktoren im Sinne eines Kombinationsschadens zustande kommen (Synkarzinogenese nach *K. H. Bauer).* Möglicherweise spielen auch fehlerhafte regenerative Prozesse eine ausschlaggebende Rolle. Unter Umständen könnte durch die Strahlenwirkung auch nur die spontane Tumorhäufigkeit erhöht oder zeitlich vorverlegt werden. Beim hier zur Rede stehenden Strahlen-Karzinom von Kehlkopf und Rachen dürften zusätzliche äußere Reize durch Nahrungspassage und Kontakt mit schädlichen Inhalationsstoffen (Tabakrauch u. a.) eine Rolle spielen.

Über die H ö h e d e r zur späteren Tumorentwicklung n o t w e n d i g e n S t r a h l e n d o s i s gehen die Meinungen der Autoren auseinander.

Nach *Kepp* können in besonderem Maße zahlreiche verzettelte kleine Dosen, die zusammen eine hohe Dosis ergeben, kanzerogen wirken, weniger dagegen einmalige größere Dosen. Nach *Sabanas, Dahlin, Childs* u. *Ivins* ist allein die Höhe der Strahlendosis entscheidend. In ihren Fällen hat sie stets über den üblichen therapeutischen Dosierungen gelegen (9000—14 000 r). Nach *Hug* u. *Feine* sowie *Scherer* beträgt die kanzerogene Mindestdosis bei Mensch und Tier aber nur 2000 r; bei Dosen unter 1000 r ist diesen Autoren kein Strahlen-Karzinom zur Kenntnis gelangt. — Auch kleine Entzündungsdosen können nach *Uhlmann* noch nicht entsprechend wirksam sein. Nachuntersuchungen von *Sulzberger, Baer* u. *Borota* an 1000 strahlenbehandelten Kranken nach 5 bis 23 Jahren haben ergeben, daß nach Oberflächentherapie bis zu 2600 r zwar in manchen Fällen mäßige kosmetische Veränderungen, aber keine Karzinome entstanden sind.

Den Angaben dieser Autoren stehen die Beobachtungen von *Baron, Clark, Goolden, Rovney* u. *Powell, Simpson* u. *Hempelmann* sowie *Wilson u. Mitarb.* gegenüber, die nach Anwendung kleinster Strahlendosen bei Kindern u. a. wegen Thymus- oder Tonsillenhyperplasie bei Vergleich mit Gruppen unbestrahlter Menschen die Entwicklung von Schilddrüsenkrebs in etwas vermehrter Häufigkeit feststellen konnten. Bei gleichzeitig untersuchten nichtbestrahlten Geschwistern fand man solche Geschwulstentwicklungen wesentlich seltener.

Nach den Beobachtungen im hiesigen *Czerny*-Krankenhaus für Strahlenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. *J. Becker*) sind Strahlen-Karzinome in den übersehbaren letzten 25 Jahren dort nicht aufgetreten. Auch zahlreiche Kinder, die vor 20—30 Jahren wegen Hämangiomen u. ä. mit dem Nahbestrahlungs-

gerät behandelt wurden, haben offenbar keine Schäden davongetragen. Es wird die Ansicht vertreten, daß beim Strahlen-Karzinom ursächlich stets Überdosierungen vorgelegen haben dürften.

Der **Krankheitsverlauf** von Strahlen-Karzinomen ist oft ungünstig, da sich aussichtsreiche therapeutische Möglichkeiten kaum bieten *(Slaughter* u. *Southwick).* Relativ selten entwikkeln sich allerdings Lymphknotenmetastasen, da die ableitenden Lymphwege durch die Bestrahlungswirkung offenbar blockiert sind *(Petersen, Flaskamp).* Therapeutisch wird u. a. von *Petersen* u. von *du Mesnil de Rochement* nochmalige Strahlenanwendung empfohlen. Die an sich naheliegenden chirurgischen Maßnahmen sind von besonderen Schwierigkeiten belastet, da Wundheilungsvorgänge im strahlengeschädigten Gewebe bekanntlich meist nur sehr verzögert ablaufen und umfangreiche Nekrosen auftreten *(Boette, Childs* u. *Ivins, Dahlin, Karcher* u. *Gehrig, Sabans).*

Im folgenden sollen nun unsere **eigenen 3 Beobachtungen** von Strahlen-Karzinomen kurz geschildert werden.

Fall 1: *Helene L.,* 55 J. alt. 1917 Röntgenbestrahlung (9mal) wegen Halslymphknotenschwellung links (Tbk?). Im Februar 1957 stationäre Aufnahme wegen Hypopharynx-Karzinoms links in reichlich Pflaumengröße. Kehlkopf frei, linkes Stimmband in Beweglichkeit eingeschränkt (?). Histologische Untersuchung (Patholog. Institut der Univ. Heidelberg; Direktor: Prof. Dr. *E. Randerath*): Verhornendes Plattenepithel-Karzinom. — Halshaut links in großer Ausdehnung flächenhaft narbig verändert mit wechselnder Pigmentierung und Atrophie der Weichteile. Blutsenkungsgeschwindigkeit 15/30; Blutbild Hb 80%, Ery 4,4 Mill., Leuko 7500. Am 9. 3. 1957 operative Entfernung der Geschwulst (Pharyngotomie). Keine Lymphknotenmetastasen. Anschließend Röntgenpendelbestrahlung in 20 Sitzungen mit 3000 r (*Czerny*-Krankenhaus für Strahlenheilkunde der Univ. Heidelberg, Direktor: Prof. Dr. *J. Becker*). Schlechte Heilungstendenz, Nekrosenbildung. Wegen Rezidivs am 10. 8. 1957 Laryngektomie. Danach breite Pharynxfistel, aus deren Bereich wiederholt Rezidive entfernt wurden. Mehrfache plastische Operationen. Am 19. 6. 1959 Entlassung mit geheiltem Wundgebiet.

Fall 2: *Käthe L.,* 59 J. alt. 1916 Röntgenbestrahlung wegen Halslymphknoten-Tuberkulose rechts. Im Dezember 1956 stationäre Aufnahme wegen Pharynx-Hypopharynx-Karzinoms rechts. Der ulzerierte Tumor reicht vom rechten unteren Tonsillenpol bis in den Hypopharynx hinein, Kehlkopf frei, rechtes Stimmband in Beweglichkeit etwas eingeschränkt. Histologische Untersuchung (Patholog. Institut der Univ. Heidelberg; Direktor: Prof. Dr. *Randerath*): Medulläres, teilweise verhornendes Plattenepithel-Karzinom. — Halshaut rechts flächenhaft narbig verändert mit wechselnder Pigmentierung und Atrophie der Weichteile. Blutsenkungsgeschwindigkeit 43/55; Blutbild Hb 82%, Ery 3,9 Mill., Leuko 9950. Am 28. 12. 1956 Tumorentfernung durch Pharyngotomie. Gewebe fibrös, schlechte Heilungstendenz, Fistelbildung. Zahlreiche plastisch-operative Dekkungsversuche. Wegen Karotis-Blutung infolge tiefgreifender Nekrosen Exitus im August 1957.

Fall 3: *Karl F.,* 64 J. alt. 1914—1918 Röntgenbestrahlung wegen Bartflechte. Wegen Epiglottis-Karzinoms mit Lymphknotenmetastasen rechts im Juni 1958 stationäre Aufnahme. Histologische Untersuchung (Pathologisches Institut der Universität Heidelberg, Direktor: Prof. Dr. *Randerath*): Verhornendes Plattenepithel-Karzinom. — Blutsenkungsgeschwindigkeit 24/43, Blutbild Hb 83%, Ery 4,2 Mill., Leuko 9700. Halshaut im vorderen Drittel flächenhaft narbig verändert, wechselnd pigmentiert, Atrophie der Weichteile. Am 28. 7. 1958 Geschwulstentfernung mittels supraglottischer Teilresektion nach *Alonso* einschließlich Lymphknotenausräumung rechts. Verzögerter Heilverlauf mit vorübergehender Fistelbildung. Nachbestrahlung mit schnellen Elektronen von insgesamt 9100 r in 14 Sitzungen (*Czerny*-Krankenhaus für Strahlenheilkunde der Univ. Heidelberg, Direktor: Prof. Dr. *J. Becker*). Später erneut Schwellung der rechten Halsseite, wahrscheinlich Rezidiv. Nochmalige Strahlenbehandlung vom Patienten abgelehnt. Im Frühjahr 1959 zu Hause gestorben (wahrscheinlich Aspirationspneumonie, Kräfteverfall).

Diese 3 Beobachtungen sind u. E. mit großer Wahrscheinlichkeit jeweils als Strahlen-Karzinom aufzufassen. Hierfür sprechen die gegebenen Voraussetzungen, nämlich erhebliche Strahlenveränderung der äußeren Halshaut, Atrophie der Weichteile und der Schleimhaut, Sitz der Geschwulst auf der Seite der Strahleneinwirkung und die nachgewiesene Latenzzeit von etwa 40 Jahren. Wir nehmen an, daß auch die auffallende Geschlechtsverteilung, es handelt sich in 2 Fällen um Frauen, nur einmal um einen Mann, für die Wahrscheinlichkeit einer außergewöhnlichen Ursache spricht. Denn sonst erkranken bekanntlich weit überwiegend Männer an derartigen Tumoren. — Therapeutisch gelang es in Fall 1, durch mehrfache Operationen, Nachbestrahlung und wiederholte plastische Eingriffe, unterstützt von Antibiotikagaben, trotz ungünstiger Voraussetzungen Heilung des Wundgebietes im Laufe von über 2 Jahren zu erreichen. Im Fall 2 trat nach Operation ohne weitere Strahlenbehandlung trotz zahlreicher plastischer Deckungsversuche und massiver Antibiotikagabe keine Wundheilung ein, bis eine Karotisblutung infolge tiefgreifender Nekrosen und Rezidivbildung dem Leben nach 8 Monaten ein Ende setzte. Im Fall 3 kam es zwar nach Operation und Strahlenbehandlung zunächst zur Wundheilung, es entwickelte sich aber bald ein Rezidiv; der Exitus erfolgte nach 2 Jahren wahrscheinlich durch Aspirationspneumonie in der Wohnung des Kranken. — Die geschilderten Krankheitsverläufe bestätigen die im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen über die schlechte Heilungstendenz und die ungünstige Prognose des Strahlen-Karzinoms trotz aller erdenklichen therapeutischen Bemühungen.

Daß es aber nicht nur voll entwickelte bösartige Strahlentumoren gibt, sondern auch **Papillomatosen und Leukoplakien** im Sinne einer Präkanzerose, kann mit einer weiteren Beobachtung belegt werden.

Fall 4: *Michael N.,* 55 J. alt. 1914 wegen faustgroßer Anschwellung an der linken Halsseite (Tbk?) mit Röntgenstrahlen behandelt (1/2 Jahr wöchentlich je 15 Minuten). Sonst außer Magengeschwürleiden bis 1958 gesund. Im Juni 1958 stationäre Aufnahme wegen Heiserkeit und Atemnot. Im Kehlkopf ödematöse, polypös-papillomatöse Veränderung der Stimmbänder, Beweglichkeit eingeschränkt. Halshaut links

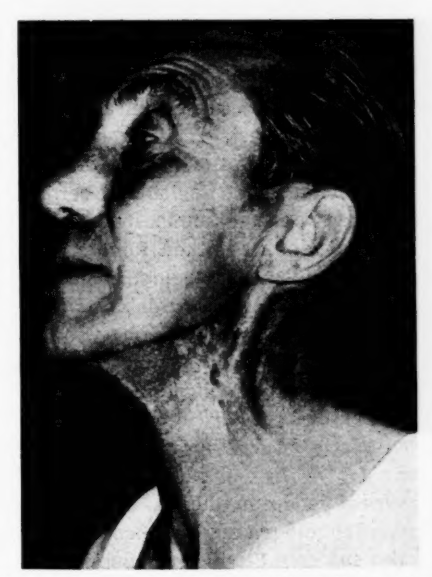


Abb. 1: Strahlenveränderungen der seitlichen Halshaut. Narbenbildung, Pigmentverschiebungen und Atrophie der Weichteile (Fall 4). Die Veränderungen entsprechen den Narbenbildungen in den Fällen 1—3.

Tabelle 1
Hypopharynx- und Larynx-Karzinome nach Röntgenstrahlenbehandlung

Name	Alter	Grund der Bestrahlung	Latenz-zeit	Sitz und Art des Tumors	Behandlung	Verlauf
Helen L.	55 J.	Halslymph-knotentbk. links	40 J.	verhornendes Plattenepithel-Ca d. Hypo-pharynx links	Operation, Rö-Pendel-bestrahlg.	nach 2 Jahren geheilt
Käthe L.	59 J.	Halslymph-knotentbk. rechts	40 J.	verhornendes Plattenepithel-Ca d. Hypo.-pharynx rechts	Operation	Karotisblutung nach 8 Monaten Exitus
Karl F.	64 J.	Bartflechte	42 J.	verhornendes Plattenepithel-Ca d. Epiglottis	Operation und Beta-tron-Best.	Aspirations-pneumonie, nach 8 Monaten Exitus
Michael N.	55 J.	Halslymph-knotentbk. links	44 J.	papillomatöse Plattenepithel-hyperplasie und Leuko-plakie d. Larynx	indirekte Abtragung, konservativ	Besserung der Atemnot

Zusammenstellung unserer Beobachtungen nach den wichtigsten Gesichtspunkten

in über handtellergroßem Gebiet flächig-narbig verändert und pigmentiert (Abb.). Die histologische Untersuchung mehrfacher Probeexzisionen ergab (Patholog. Institut der Univ. Heidelberg; Direktor: Prof. Dr. *Randerath*): Papillomatöse Plattenepithelhyperplasie, umschriebene Leukoplakie, sequestrierendes, nekrotisches Bindegewebe (alter Strahlenschaden). Blutsenkungsgeschwindigkeit 12/34, Blutbild: Hb. 100%, Ery 5,06 Mill., Leuko 4700. Konservative Behandlung mit Cortison-Derivaten, Antibiotika und Eiskrawatte bringt Besserung der klinischen Veränderungen.

In diesem Falle konnten bei der histologischen Untersuchung im Kehlkopfgewebe bemerkenswerterweise nekrotische Bindegewebsanteile gefunden werden, die feingeweblich als Strahlenschaden gedeutet wurden. Wir halten es für möglich, daß auch hier in absehbarer Zeit eine Umwandlung in die bösartige Verlaufsform zustande kommen kann, die vorliegenden Veränderungen demnach u. U. als Präkanzerose anzusehen sind. Bekanntlich gibt es auch eine Reihe weiterer nicht entzündlicher Strahlenschäden am Kehlkopf wie Atrophien, Teleangiektasien usw. Eine derartige Beobachtung mit Stimmbandblutung bei einem Sänger teilte *Kindler* vor Jahren mit.

Überblickt man die Beobachtungen der Literatur und unsere eigenen einschlägigen Krankheitsfälle, so ergibt sich, daß die ursprüngliche, als kanzerogen angeschuldigte Strahlenbehandlung vorwiegend in der Zeit vor dem Jahre 1924 durchgeführt wurde. Zahlreiche Kranke wurden aber auch bis 1934 und später bestrahlt. Diese Jahreszahlen lassen sich ermitteln, wenn man die im Schrifttum angeführten Latenzzeiten vom Datum der Publikation abzieht. — In den Jahren vor 1924 waren die **Probleme der Dosimetrie** bekanntlich noch weitgehend offen und ungelöst, so daß es zu Überdosierungen und Hautverbrennungen kommen konnte. Im Jahre 1924 hatte man auf der 15. Tagung der Deutschen Röntgengesellschaft eine neue Dosierungsgrundlage festgelegt, nämlich die elektrostatische Einheit „1 r". Vorher wurde die Dosierung unbeabsichtigt sehr unterschiedlich gehandhabt, wie Untersuchungen von *Martius* u. *Greve* an 14 Kliniken ergeben hatten. Während man damals glaubte, mit der üblichen Hauteinheitsdosis (HED) ein vergleichbares Dosismaß zu besitzen, verhielten sich die angewendeten Werte an den einzelnen Instituten tatsächlich manchmal wie 1:4. — In den seinerzeit verabfolgten erheblichen Röntgenstrahlendosen, die aus den heute vorliegenden starken Hautveränderungen zu schließen sind, muß man wohl die Ursache der späteren Strahlenschäden, insbesondere auch der hier erörterten Strahlen-Karzinome sehen. Allerdings sind derartige Bestrahlungen in selteneren Fällen, wie erwähnt, auch noch in späteren Jahren durchgeführt und als Ursache der Tumorentwicklung angeschuldigt worden. — Sollte die Ursache tatsächlich allein auf Überdosierungen beruhen, so müßten entsprechende Beobachtungen in der Zukunft immer weiter zurückgehen und womöglich schließlich ganz ausbleiben.

Einige Autoren haben aber, wie erwähnt, betont, daß nicht nur übergroße, sondern auch kleinere Dosen kanzerogen sein können *(André, Clark, Hug* u. *Feine, Pinel, Simpson* u. *Hempelmann)*. Daher wird aus Gründen der **Vorbeugung** vor der Bestrahlung gutartiger Prozesse auch mit kleineren und mittleren Dosierungen vielfach gewarnt, besonders dann, wenn es sich um Erkrankungen bei Jugendlichen handelt *(Fornatto* u. *Heydemann, Leroux-Robert, Karcher* u. *Gehrig, Scherer, Skolnik, Vosteen)*. *Holinger* u. *Rabbet* halten sogar die heute nicht selten geübte Strahlentherapie des Nasen-Rachen-Raumes zwecks Reduzierung des adenoiden Gewebes für gefährlich. —

Es ist in diesem Zusammenhang abschließend zu betonen, daß selbstverständlich j e d e eingreifende Behandlung gelegentlich auch unerwünschte Schäden verursachen kann. Man sollte deswegen die längst anerkannte große therapeutische Bedeutung der Strahlenbehandlung nicht unterschätzen. — Gutartige Erkrankungen, die früher vielfach bestrahlt wurden, werden heute unabhängig von möglichen Strahlenschäden ohnedies nach anderen Methoden behandelt, weil diese bessere Erfolgsaussichten versprechen. —

Kleine Entzündungsdosen aber dürften wohl unschädlich sein. Die Anwendung großer Dosen sollte aber, vor allem bei Jugendlichen, der Behandlung bösartiger Tumoren vorbehalten bleiben, um das Risiko einer späteren Krebsentwicklung möglichst klein zu halten. Diese Grundsätze werden heute offenbar auch von strahlentherapeutischer Seite allgemein weitgehend vertreten.

S c h r i f t t u m : Albert v., H. H.: Berl. Med., 8 (1957), S. 79. — André, P. e Pinel, J.: Ann. Oto-laryng. (Paris), 72 (1955), S. 818. — Bablik, L.: Mschr. Ohrenheilk., 93 (1959), S. 226. — Baron, S. H.: Laryngoscope, 68 (1958), S. 1267; ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohren-Heilk., 64 (1959), S. 131. — Bauer, K. H.: Das Krebsproblem. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1949). — Blümlein: Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk., 175 (1959), S. 278. — Boette, G.: Aesthet. med., 9 (1960), S. 57. — Clark, D. E.: J. Amer. med. Ass., 159 (1955), S. 1007. — Drumm, R.: Ärztl. Wschr. (1959), S. 818. — Flaskamp, W.: Über die Röntgenschäden und Schäden durch radioakt. Substanzen. Bd. XII d. Sonderb. Strahlenther. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien (1930). — Goolden, A. W. G.: Brit. J. Radiol., 30 (1957), S. 626; ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohren-Heilk., 60 (1958), S. 99. — Goolden, A. W. G.: Brit. med. J., 5102 (1958), S. 954; ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohren-Heilk., 64 (1959), S. 129. — Hesse, O.: Fortschr. Röntgenstr., 12 (1911), S. 82; zit. K. H. Bauer. — Hofer, O.: Dtsch. zahnärztl. Z., 7 (1952), S. 736. — Holinger, P. H. a. Rabbett, W. F.: Laryngoscope, 63 (1953), S. 105. — Hug, O., Feine, U. in Rajewski, B.: Wissenschaftl Grundlagen des Strahlenschutzes. G. Braun, Karlsruhe (1957). — Karcher, H. u. Gehrig, D.: Dtsch. Z. Chir., 280 (1956), S. 577. — Kepp, R. K.: Grundlagen der Strahlentherapie. Thieme, Stuttgart (1952). — Kindler, W.: Hals-, Nas.- u. Ohrenarzt, 30 (1939), S. 106. — Krahl, P.: Pract. oto-rhino-laryng. (Basel), im Druck. — Kruchen, A.: Strahlentherapie, 60 (1937), S. 466. — Leroux-Robert, J.: Ann. oto-laryng., 74 (1957), S. 339. — Marquardt, H.: Krebsarzt, 14 (1959), S. 528. — Martius, H. u. Grebe, L.: Strahlentherapie, 18 (1924), S. 395. — Matzker, J.: Dtsch. med. Wschr. (1959), S. 853. — Mayer, E. G.: Krebsarzt, 14 (1959), S. 542. — Mesnil de Rochement, R.: Lehrbuch d. Strahlenheilk. Enke, Stuttgart (1958). — Petersen, O.: Acta radiol., 42 (1954), S. 221. — Raper, J. R., Henshaw, P. S. a. Snieder, R. S.: Atomic Energy Commission MDDC (1946), S. 580; zit. O. Hug u. U. Feine. — Raven, R. W. a. Levison, V. B.: Lancet (1954), S. 683; ref. Zbl. Radiol., 52 (1955), S. 135. — Rovney, D. R. a. Powell, R. W.: J. Amer. med. Ass., 169 (1959), S. 1; ref. Zbl. Hals-, Nas- u. Ohren-Heilk., 65 (1959), S. 9. — Sabans, A. O., Dahlin, D. C., Childs, DS. a. Ivins, J. C.: Cancer, 9 (1956), S. 585; ref. Zbl. Radiol., 54 (1957), S. 236. — Scherer, E.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 409. — Schubert, G. u. Höhne, G.: Strahlenschädigungen. Handb. d. Inn. Med. VI/2, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1954). — Simpson, C. L. a. Hempelmann, L.: Cancer, 10 (1957), S. 42; ref. Zbl. Radiol., 58 (1958), S. 20. — Skolnik, E. M., Fornatto, E. J. a. Heydemann, J.: Ann. oto-laryng., 65 (1956), S. 915. — Slaughter, D. P. a. Southwick, H. W.: Arch. Surg., 74 (1957), S. 420. — Som, M. L. a. Peimer, R.: Arch. otol. (St. Louis), 62 (1955), S. 428. — Sulzberger, M. B., Baer, R. L. a. Borota, A.: Arch. Derm. Syph. (Chicago), 65 (1952), S. 639; ref. Zbl. Radiol., 39 (1952/53), S. 258. — Theissing, G.: Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk., 164 (1954), S. 514. — Uhlmann, E. E.: Amer. med. Ass., 161 (1956), S. 504. — Vosteen, K. H.: HNO-Beihefte z. B. Hals-, Nas.- u. Ohren-Heilk., 7 (1959), S. 281. — Wilson, G. M. u. Mitarb.: Brit. med. J., 5102 (1959), S. 929; ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohren-Heilk., 64 (1959), S. 132. — Zobel, H.: Arch. Gewerbepath., Gewerbehyg., 15 (1957), S. 391.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. P. K r a h l , Univ.-Klin. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenkranke, Heidelberg.

DK 616.22 - 006.6 - 02 : 615.849

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus dem städt. Kinderkrankenhaus München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. med. *H. Hilber*)

5 Jahre Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers im Kinderkrankenhaus München-Schwabing

von F. LOEBER, W. EICHLSEDER und D. STUMPF

Zusammenfassung: Wegen der großen und gefahrbringenden Rückfallhäufigkeit des rheumatischen Fiebers wird im Kinderkrankenhaus München-Schwabing seit 1955 bei den aus der Klinik entlassenen Rheumatikern eine Rezidivprophylaxe mit Langzeitpenicillin durchgeführt. Hierzu stand bisher ein zu 80% aus Benzathinpenicillin bestehendes Präparat der Fa. *Bayer* (nicht im Handel) zur Verfügung. Die hiermit erzielten Blutspiegel kommen denen des in den USA verwendeten Benzathinpenicillins zumindest sehr nahe. Bei der Dauerprophylaxe werden über die besonders rezidivgefährdete Zeit von mindestens 5 Jahren nach einem Schub von rheumatischem Fieber allmonatlich 1 Mill. E. dieses Penicillins i.m. injiziert, unter ständiger Kontrolle des Herzbefundes, der Blutsenkung, des Antistreptolysintiters und des Rachenabstriches auf β-hämolysierende Streptokokken.

Bei 58 solcherart in Dauerprophylaxe stehenden Kindern trat seit 1955 nur 1 Rezidiv auf, dieses aber auffallenderweise, nachdem einmal mit der prophylaktischen Injektion ausgesetzt worden war.

In derselben Zeit beobachteten wir bei 15 ehemaligen Rheumatikern, die weniger schwer erkrankt gewesen waren und nur anläßlich von Anginen Penicillin bekommen hatten (Infektprophylaxe) 3 Rezidive.

Von 22 Rheumatismus-Patienten, die aus verschiedenen Gründen der Prophylaxe ferngeblieben waren, erlitten ebenfalls 3 Rezidive (davon 2 mit tödlichem Ausgang).

Besonders deutlich wird der Erfolg der Prophylaxe beim Vergleich mit der Rezidivzahl einer anderen Klinik, die eine Infektprophylaxe durchführen ließ: Hier wurden bei 60 ehemaligen Rheumatismuspatienten in 5 Jahren 13 Rezidive beobachtet.

Katamnestische Erhebungen bei den 1939 bis 1957 klinisch behandelten Rheumatikern, die ohne jede Form von Prophylaxe geblieben waren, ergaben in dieser längeren Nachbeobachtungszeit ein Auftreten von Rückfällen bei einem zwischen 36 und 63% liegenden Teil der Patienten.

Zweifellos ist die geschilderte und in diesen 5 Jahren durchgeführte Prophylaxe hochwirksam — im Gegensatz zu allen anderen bisher durchgeführten Vorbeugungsversuchen.

Bisher wurden weder Penicillinresistenz bei A-Streptokokken, noch Penicillinüberempfindlichkeit bei in Prophylaxe stehenden Patienten beobachtet.

Summary: On account of the great and dangerous frequency of relapses of rheumatic fever, relapse prophylaxis with depot penicillin is carried out since 1955 in the Pediatric Hospital München-Schwabing in rheumatic patients discharged from hospital. A preparation of the firm of Bayer (not commercially available) was used for this purpose, consisting to 80% of benzathinpenicillin. The blood level thus achieved was at least very similar to that of the benzathinpenicillin used in the USA. During this permanent prophylaxis 1 million units of this penicillin are injected every month for a period of 5 years after one batch of rheumatic fever—the period especially threatened by relapses—with continuous control of cardiac findings, blood sedimentation, antistreptolysin titer and throat swabs for β-hemolytic streptococci.

In 58 children receiving this permanent prophylaxis only 1 relapse occurred, however, it was striking to see that this occurred after prophylactic injection had once been omitted. During the same period we observed 3 relapses (two fatal ones) among former rheumatics who had been less severely ill and had received penicillin only for angina (infection prophylaxis). The success of this prophylaxis becomes especially significant when compared to the number of relapses in another hospital carrying out infection prophylaxis: here during 5 years 13 relapses were observed in 60 former rheumatic patients. Catamnestic examination of rheumatic patients treated clinically in 1939 to 1957 without any form of prophylaxis showed relapses during this long time of follow-up in from 36% to 63% of the patients.

Beyond doubt the prophylaxis described and applied in the last 5 years is highly effective, contrarily to all previous attempts of prophylaxis.

Until now neither penicillin-resistance in A-streptococci nor penicillin-oversensitivity in the prophylaxis patients was observed.

Résumé: En raison de la grande et inquiétante fréquence des rechutes de la fièvre rhumatismale, il est pratiqué à l'Hôpital Pédiatrique de Munich-Schwabing sur les rhumatismants sortant de la clinique une prophylaxie des rechutes au moyen de pénicilline lonque durée. A cet effet, on disposait jusqu'ici d'un produit à base de 80% de benzathine-pénicilline de la Maison *Bayer* (non présenté commercialement). Les taux sanguins obtenus avec ce produit se rapprochent, en tout cas, sensiblement de ceux de la benzathine-pénicilline employée aux Etats-Unis. Dans la prophylaxis continue, pendant la période particulièrement exposée aux récidives qui est d'au moins 5 ans après une poussée de fièvre rhumatismale, on injecte chaque mois par voie intramusculaire un million d'unités de cette pénicilline sous contrôle permanent de l'état du cœur, de la sédimentation du sang, du titre d'antistreptolysine et du frottis pharyngé en ce qui concerne les streptocoques β-hémolytiques.

Chez 58 enfants soumis à ce genre de prophylaxie continue, il ne se produisit, depuis 1955, qu'un rechute, mais, fait extrêmement frappant: après une interruption dans les injections prophylactiques.

Dans le même temps, les auteurs observèrent 3 rechutes chez 15

anciens rhumatisants, dont l'affection avait été moins grave et à qui l'on n'avait fait de la pénicilline qu'à l'occasion d'angines (prophylaxie contre l'infection).

Sur 22 rhumatisants qui, pour diverses raisons, n'avaient pas été soumis à la prophylaxie, 3 subirent une rechute (dont 2 avec issue fatale).

Particulièrement net fut le succès de la prophylaxie, comparativement au nombre de rechutes enregistrées dans une autre clinique, où une prophylaxie anti-infectieuse avait été pratiquée: dans ce cas, on observa chez 60 anciens rhumatisants 13 récidives dans l'espace de 5 ans.

Des constatations catamnétiques, effectuées chez les rhumatisants traités en clinique de 1939 à 1957, et qui étaient restés exempts de toute prophylaxie, donnèrent comme résultat, pour cette longue période d'observation secondaire, une apparition de rechutes dans une proportion de malades se situant entre 36 et 63%.

Sans aucun doute, la prophylaxie décrite et effectuée au cours de ces 5 années, est d'une très grande efficacité, en opposition avec tous les autres essais de prophylaxie tentés à ce jour.

Jusqu'ici, on n'observa chez les malades soumis à la prophylaxie, nie pénicillo-résistance dans le cas de streptocoques-A, ni pénicillo-hyperesthésie.

Die Zeit liegt nicht allzuweit zurück, in der das „rheumatische Herzsiechtum" eine wahre Krux jeder Kinderklinik bildete. Es waren das, wie man sich erinnert, jene Kinder, die in mehr oder weniger großen Zeitabständen mit immer wieder neuen Schüben ihres Gelenkrheumatismus, ihrer Chorea, ihrer Karditis in die Klinik aufgenommen werden mußten und schließlich nicht selten ihrer mit jedem Rezidiv zunehmenden Herzschädigung erlagen — sei es im Verlauf eines akuten Rückfalles oder im Zuge langsam fortschreitenden Herzversagens.

Erfreulicherweise bekommen wir solche unglücklichen Patienten heute in unserer Klinik nur noch selten zu sehen, während im übrigen das rheumatische Fieber — dieser Name hat sich als zweckmäßige Sammelbezeichnung für Polyarthritis rheumatica, Carditis rheumatica und Chorea minor in den letzten Jahren auch bei uns eingebürgert — in seiner zahlenmäßigen Häufigkeit nicht abgenommen zu haben scheint *(Lorenz)*.

Worin dürfen wir nun aber die Gründe für diese offensichtliche Minderung in der Bösartigkeit der rheumatischen Erkrankung suchen? Verschiedene Umstände sprechen dafür, daß die Malignität des Rheumatismus in den Jahrzehnten seit 1920 überhaupt in langsamem Abnehmen begriffen ist *(Köttgen* und *Callensee)*. Das als Erklärung für den von uns gerade in den letzten Jahren beobachteten, relativ raschen Wandel in der Schwere des rheumatischen Krankheitsbildes zu nehmen, wäre allerdings sicher auch dann unbefriedigend, wenn eine solche Pathomorphose schon ausreichend bewiesen wäre.

Ein größerer Einfluß kommt wahrscheinlich den echten großen Fortschritten in der **Therapie des rheumatischen Fiebers** zu, die wir in den letzten 10, 15 Jahren erlebt haben. Wir besitzen heute neben dem Penicillin in den Kortikoiden ein — bei rechtzeitiger Anwendung — für die Karditis hochwirksames Mittel, mit dem es zweifellos gelingt, manchen ungünstigen Ausgang — sei es quoad vitam, sei es im Sinne der Verhütung bleibender Herzschäden — zu verhindern.

Schon lange vor der Einführung des Penicillins hat man sich um Methoden bemüht, mit denen es gelingen sollte, Rückfälle zu verhüten, d. h. **Rezidivprophylaxe** zu treiben. Dabei ging man von der bekannten Erfahrung aus, daß die starke Rezidivneigung der rheumatischen Karditis durch fortschreitende Schädigung des Herzens die Hauptgefahr für den Patienten bildet.

Geleitet von der Tatsache, daß wiederholte Tonsillitis häufig als „Vorläufer" rheumatischen Schüben vorausgeht, versucht man schon seit Jahrzehnten, die Rezidivneigung des rheumatischen Fiebers durch **Tonsillektomie** herabzusetzen. *Netzsch* fand an den Patienten unserer und der Universitäts-Kinderklinik einen günstigen Einfluß der TE auf Häufigkeit und Schwere der endokarditischen Rezidive, während die Zahl der polyarthritischen Rückfälle unbeeinflußt blieb und die Zahl der choreatischen Nachschübe danach sogar zuzunehmen schien. Neuere Autoren, wie *Lorenz*, stehen der TE als Rückfallsverhütungsmaßnahme sehr skeptisch gegenüber.

Wir selbst haben zwischen 1949 und 1959 keinen überzeugenden Einfluß der Operation in dieser Richtung gesehen. Von 61 unserer Rheumatismuspatienten, die tonsillektomiert waren, erlitten immerhin 24 später rheumatische Erstschübe oder Rezidive, 3 davon sogar unmittelbar im Anschluß an den Eingriff (1 Patient darüber hinaus sofort nach einer Adenotomie).

Andere Bemühungen gingen in Richtung einer lipoidreichen **Ernährungsprophylaxe** *(Küster)*. — Frau *Stoeber* (1) berichtete Günstiges über eine **Dispositionsprophylaxe mit Pyramidon,** die dem Mesenchym eine höhere Resistenz gegen die rheumatischen Attacken verleihen sollte.

Seit den vierziger Jahren wurde immer klarer die überragende Rolle der β-hämolysierenden A-Streptokokken in der Pathogenese der rheumatischen Erst- und Nachschübe erkannt *(Rantz u. Mitarb.)*. Entscheidend für das Zustandekommen des rheumatischen Fiebers scheint die Entwicklung einer Allergie vom verzögerten Reaktionstyp gegen die A-Streptokokken zu sein.

Mit Sulfonamiden und mit Penicillin versuchte man nun die A-Streptokokken als Conditio sine qua non des rheumatischen Fiebers auszuschalten — und, wie sich zeigte, mit wirklichem Erfolg: Es gelang in Amerika durch Penicillinbehandlung von Streptokokkeninfekten in einem großen Kollektiv die Häufigkeit nachfolgenden rheumatischen Fiebers unter diesen Patienten um drei Viertel herabzusetzen *(Wannamaker)*.

Amerikanische *(Stollerman)* und französische Autoren *(Giraud)* konnten die Rezidivraten des rheumatischen Fiebers durch Dauerprophylaxe nicht nur mit parenteral, sondern auch mit oral verabreichtem Penicillin und sogar mit Sulfonamiden fühlbar vermindern. Aber die Rückfallhäufigkeit blieb doch, schon wegen der ständigen Unsicherheit, ob die Prophylaxe von den Patienten auch wirklich durchgeführt würde, bei jeder Form mit oraler Verabreichung wesentlich höher als bei der parenteralen Methode.

Dieses letztere Verfahren wurde durch die Entwicklung eines Penicillins mit besonders lang anhaltender Depotwirkung, des Dibenzyläthylendiamindipenicillin G (kurz Benzathinpenicillin genannt), erleichtert. Durch intramuskuläre Injektion von 1,2 Mill. Einheiten (bei Erwachsenen) in 4wöchentlichem Abstand, also ohne große Belastung für die Patienten, gelang es, die Rezidivhäufigkeit ganz entscheidend, nämlich um 90—100% herabzusetzen. Daß dies möglich ist, muß heute auf Grund einer ganzen Anzahl sehr gründlicher und über lange Zeit laufender Versuche als erwiesen gelten *(Stollerman, Feinstein, Giraud, Mozziconacci)*.

Auf solchen Erfahrungen basierend wird gegenwärtig zur Verhütung erster Schübe des rheumatischen Fiebers schon weithin die generelle Penicillinbehandlung jeder kindlichen Streptokokkenangina gefordert.

Was nun die **Rezidivhäufigkeit** des rheumatischen Fiebers überhaupt als Angriffspunkt für solche Bemühungen angeht, so wird sie in der Literatur bekanntlich meist mit 50—70% der Fälle angegeben.

Dabei verstehen wir unter einem echten Rezidiv einen Rückfall, der, wie es *Stollerman* definiert, nach mindestens 2mona-

tigem erscheinungsfreiem Intervall durch Reinfektion mit A-Streptokokken zustandekommt. (Eben diese Reinfektion bildet den Ansatzpunkt für die Penicillindauerprophylaxe.) *Netzsch* fand an unserer Klinik von 1939—1948, also in 10 Jahren, bei 319 Rheumatikern 221 Rückfälle. Nach Weglassung der Chorea sind es 141 rezidivierende Fälle gegenüber einer Gesamtzahl von 223, also 63%. Rund 60% der Rezidive spielten sich am Herzen ab (Tab. 1).

Zur Ergänzung dieser Zahlen konnten wir 170 (ohne Chorea sind es 143) unserer fast 200 Rheumatiker aus den Jahren 1949 bis 1957 (das sind nur **9** Jahre), die noch ohne Rezidivprophylaxe geblieben waren, katamnestisch nachgehen.

Von diesen 143 rezidivierten	51	(= 36%)
davon als Karditis	43	(= 84%)
davon sind gestorben	12	(= 23%)
Von den 27 Choreafällen rezidivierten	7	(= 26%)

1939 bis 1948 waren 43% der Polyarthritis- und Karditisschübe Rezidive, 1949 bis 1957 waren es 37% (Tab. 1).

Wenn die Rezidivzahl also auch hoch und mit erheblicher Sterblichkeit belastet geblieben ist, so ist die Zahl der Patienten mit Rezidiven gegenüber den Zahlen der vierziger Jahre doch deutlich gesunken — von 63 auf 36% der Fälle. Diese niedrigere Zahl mag aber zum Teil dadurch zustande kommen, daß man den vorhin umgrenzten Begriff des „Rezidivs im strengen Sinne" vor 10 Jahren noch nicht so strikte von dem vorangehenden 2 Monate langen erscheinungsfreien Intervall abhängig machte, wie man das heute tut.

Nicht unmöglich ist es, daß die Abnahme der Rezidivfälle durch den Einfluß der allmählich aufkommenden Penicillin- und Kortikoidtherapie mitbedingt ist. — Vielleicht spielt hier auch die von manchen Autoren vermutete Abnahme der Malignität des rheumatischen Fiebers im Laufe der vergangenen Jahrzehnte eine Rolle.

Daß der Karditisanteil an den Rezidivfällen von 60 auf 84% gestiegen ist, entspricht unserer klinischen Erfahrung, daß die polyarthritische Form zugunsten der karditischen seltener geworden ist.

In verschiedener Hinsicht interessierte es uns auch, in welchem Zeitpunkt bzw. in welchem Abstand vom vorhergehenden Schub die Rezidive aufgetreten waren:

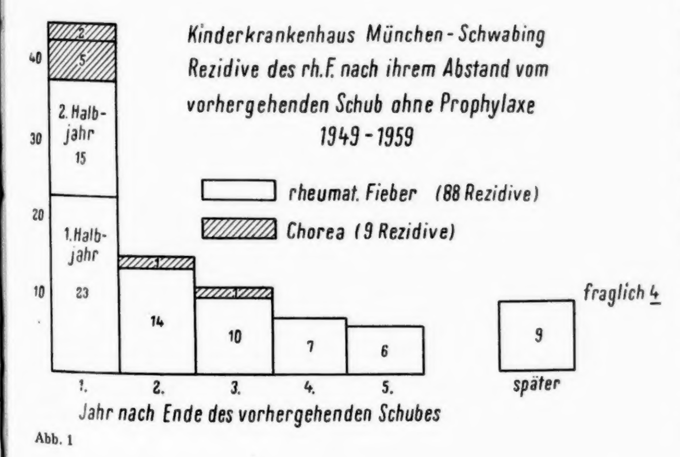


Abb. 1

Abbildung 1 zeigt in Übereinstimmung mit anderen Statistiken *(Stollerman, Giraud)*, daß von insgesamt 88 Rezidiven (ohne Chorea) nicht weniger als 23 (d. s. 26%) im 1. Halbjahr, 38 (d. s. 43%) im ganzen 1. Jahr nach dem vorangehenden Schub entstehen und daß dann die Rezidivhäufigkeit von Jahr zu Jahr abnimmt.

Wir werden nachher bei der Erfolgsbeurteilung unserer prophylaktischen Maßnahmen und bei der Erwägung, wie lange wir die Rezidivprophylaxe überhaupt ausdehnen sollen, auf diese Eigenart im zeitlichen Verhalten der Rückfälle noch einmal zurückkommen.

Unter dem Eindruck dieser ganzen eben skizzierten Situation begannen wir im Frühjahr 1955 mit dem **Aufbau einer Rheumatikersprechstunde** für unsere aus klinischer Behandlung entlassenen Patienten.

Von Anfang an wurde dabei ein Hauptgewicht auf die gute Zusammenarbeit mit den Hausärzten der Kinder gelegt. Die Farbenfabriken *Bayer*/Leverkusen haben uns in sehr dankenswerter Weise zu diesem Zweck den gesamten Penicillinbedarf, zunächst in Saft- und Tropfen-, später in injizierbarer Form kostenlos zur Verfügung gestellt. Dieser Bedarf ist im Laufe der letzten Jahre stark angewachsen.

Die orale Verabreichungsweise hat sich auch bei uns wegen der ständigen Unsicherheit, ob und wie oft die Kinder das Medikament auch wirklich nehmen, nicht bewährt. Ende 1956 wurde uns deshalb ein **intramuskulär injizierbares Versuchspräparat** der Firma *Bayer* zur Verfügung gestellt, mit folgender Zusammensetzung: 1 ccm enthält 0,4 Mill. E Benzathinpenicillin und 0,1 Mill. E Penicillin-G-Kalium. Mit Penicillinblutspiegeln über 0,03 E können wir nach Injektion von 2 ccm, wie eigene Untersuchungen gezeigt haben, 10—14 Tage lang, manchmal aber auch noch über 2 Wochen hinaus, rechnen. Einige reine Benzathinpenicillin-Präparate (Bayer 5371) stehen noch in unserer Erprobung. Von ihnen erhoffen wir uns ein noch etwas längeres Anhalten wirksamer Spiegel entsprechend denen des in den USA verwendeten Benzathinpenicillins. Für dieses wurden nachweisbare Blutspiegel zwischen 3 und 4 Wochen angegeben *(Wright* u. *Welch)*. Bei 80% der Probanden fand man noch 94 Tage nach der Injektion Penicillin im Harn. Nach *Kohn* et al. besteht bei 80% der A-Streptokokken Empfindlichkeit gegen Penicillin sogar noch bei Blutspiegeln zwischen 0,01 und 0,02 E/ccm.

Nach den Richtlinien der American Heart Association verabreichen wir beim Kinde 2 ccm dieses Präparates, also 0,8 Mill. E Benzathinpenicillin, in 4wöchentlichen Abständen allen denjenigen Patienten, bei denen die Diagnose eines durchgemachten rheumatischen Fiebers feststeht. Wir richten uns in der Auswahl der Patienten nach den von *Jones* aufgestellten bzw. nach den von *Frau Stoeber* (2) leicht variierten diagnostischen Kriterien. Schwierigkeiten kann dabei manchmal die Entscheidung der Frage machen: Liegt oder lag eine Karditis vor oder nicht? Zweifellos ist früher, bei noch nicht so differenzierter Diagnostik, manche Karditis übersehen worden. Vielleicht wird heute, mit Hilfe unseres verfeinerten technischen Apparates, manch eine zuviel diagnostiziert. Mit anderen Worten: Das Problem liegt weniger in der Anwendung gegebener Kriterien selbst, als vielmehr schon in der Schwierigkeit der Entscheidung, ob die anerkannten diagnostischen Kriterien überhaupt gegeben sind oder nicht!

Auf Grund mancher Erfahrungen entscheiden wir uns auch in Zweifelsfällen aus Vorsicht manchmal lieber für die Durchführung einer Rezidivprophylaxe. Den nachher hier vorgelegten Zahlen sind aber, wie betont sein soll, nur die ganz sicheren und den obengenannten Kriterien eindeutig standhaltenden Fälle zugrunde gelegt.

Fast selbstverständlich ist es nach dem Gesagten, daß die Verabreichung von Penicillin schon über die ganze Dauer der klinischen Behandlung fortgesetzt werden muß, damit sich nicht bereits während dieser Zeit ein neuer Streptokokkeninfekt festsetzen kann.

Um zur Organisation unserer Rheumatikersprechstunde zurückzukommen: Vor jeder prophylaktischen Penicillininjektion werden die Kinder untersucht, besonders der Zustand des Herzens. Neben der Blutsenkung haben wir seit 1959 auch regelmäßige Kontrollen der — als Warnzeichen positivenfalls sehr wertvollen — Antistreptolysintiter und Rachenabstriche auf β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A durchführen lassen. (Für die Durchführung dieser Untersuchungen sind wir Herrn Priv.-Doz. Dr. *K. Liebermeister* und seinen *Mitarbeitern*, Städt. Krankenhaus München rechts der Isar, bakteriol-serol. Institut, zu besonderem Dank verpflichtet.) Bei positiven Abstrichen wurde die Penicillinresistenz geprüft, ohne daß eine solche bisher jemals hätte nachgewiesen werden können. Die Häufigkeit positiver Titer- und Streptokokkenbefunde ist später der Abb. 2 zu entnehmen.

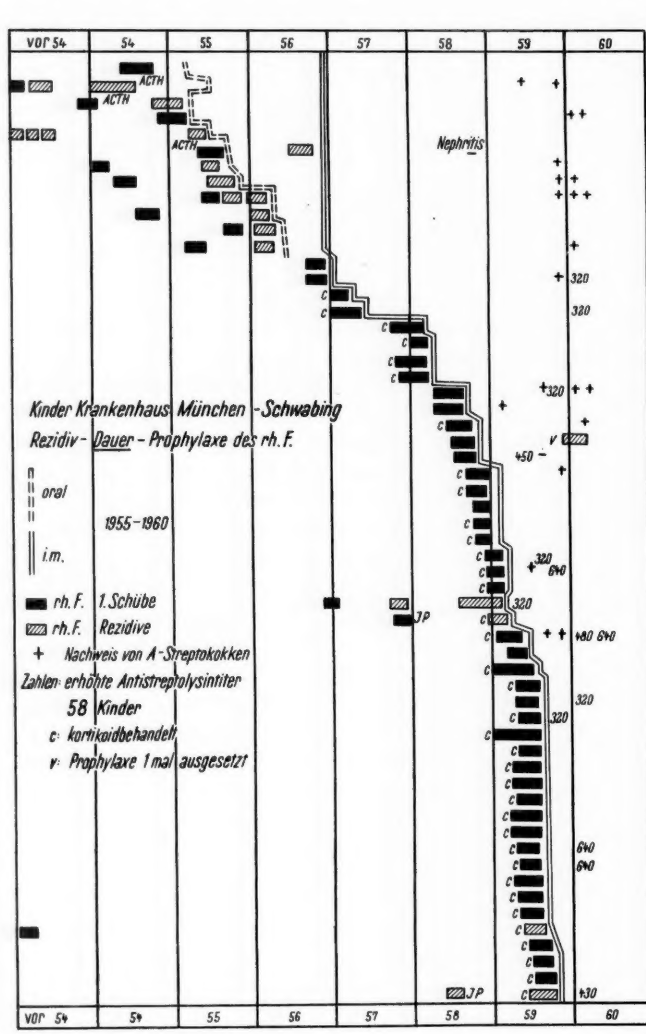


Abb. 2

Schon wegen der zuletzt genannten Untersuchungen, die nur von der Klinik aus durchgeführt werden können, legen wir Wert darauf, die Kinder regelmäßig in unserer Sprechstunde zu sehen. Wir überlassen aber, besonders bei weiter entfernt wohnenden, Kontrollen und prophylaktische Injektionen gerne auch einmal den Hausärzten, mit denen wir ja in Verbindung stehen und die die erforderlichen Medikamente dann von uns zur Verfügung gestellt bekommen. Besondere Aufmerksamkeit ist geboten, wenn einmal, was unter der Prophylaxe allerdings nur selten vorkommt, eine Angina auftreten sollte. Es muß dann, in Anbetracht der erhöhten Rezidivgefahr, sofort eine schlagkräftige Penicillinbehandlung einsetzen. Sie besteht, nach dem Vorschlag von *Stollerman*, entweder in oraler Behandlung mit 3×300 000 E täglich über 10 Tage hin, oder in dreimaliger Injektion von je 600 000 E Tardocillin comp. im Abstand von je 3 Tagen. Auch das hierfür notwendige Penicillin stand uns zur Verfügung, und die Hausärzte konnten es bei Bedarf nach vorheriger Vereinbarung bei uns abholen lassen.

Von einer **Infektprophylaxe** (im Gegensatz zur Dauerprophylaxe) sprechen wir dann, wenn Penicillin, wie eben geschildert, nur anläßlich solcher schon manifester mutmaßlicher Streptokokkeninfekte gegeben wird. Diese Art der Prophylaxe, mit der wir uns früher etwas öfter begnügten, wenden wir heute nur noch bei den leichtesten oder diagnostisch nicht genügend gesicherten Fällen an. Auf unsere nachteiligen Erfahrungen mit der Infektprophylaxe werden wir nachher noch zurückkommen. Zweifellos kann sie nur solche Rezidive verhüten, die von einer leicht erkennbaren Angina eingeleitet werden. Aus Erfahrung wissen wir aber, daß Rückfälle des Rheumatismus oft genug ohne eine solche warnende Vorerkrankung, ja ohne merklichen vorangehenden Racheninfekt überhaupt einsetzen können — und dann kommt die Chemoprophylaxe zu spät. Wir erlebten es unter unseren fast 200 Rheumatikern der Jahre 1949—1960 nur 21mal, daß gut erkennbare Anginen einem Schub vorangingen. (Der Scharlach als Vorkrankheit eines rheumatischen Schubes ließ sich darüber hinaus 9mal, also relativ häufig, nachweisen.)

Während bei dem größten Teil der Kinder, die in Dauerprophylaxe stehen, die lokale Verträglichkeit der Injektionen befriedigend ist, bildet manchmal die — vereinzelt auch von Fieber gefolgte — Schmerzhaftigkeit der i.m. Injektionen, wie sie aus der Literatur vom Benzathinpenicillin bekannt ist, ein gewisses Problem. Hin und wieder wird sogar über Gehbehinderung in den Tagen nach der Injektion geklagt. Diese Nachteile waren aber bisher nicht so groß, als daß sie nicht bei Kindern, die einen schweren Rheumatismus mit Karditis hinter sich haben und durch Rezidive von der Gefahr bleibender Herzschäden bedroht sind, in Kauf genommen werden könnten. Bei nicht so dringlichen Fällen haben wir immer noch die Möglichkeit, auf die orale Dauerprophylaxe auszuweichen, etwa in der Form, daß wir an je 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeder Woche je 2 × 200 000 E Oratren 200 oder Tardocillinsaft oder -tropfen nehmen lassen.

Nun kommt die Frage: **Wie lange soll man die Rezidivprophylaxe durchführen?**

Aus übereinstimmenden Statistiken wissen wir ja schon, daß die Hauptgefährdungszeit durch Rezidive in den ersten 5 Jahren liegt. Das ist also wohl die Mindestzeit, über die die Prophylaxe ausgedehnt werden sollte. Es gibt auch Autoren, die eine Fortführung über die ganze Schul- und Militärzeit — also über die Zeit erhöhter Exposition gegen A-Streptokokken — fordern. Wir haben eben unsere ersten 3 Pat. nach 5 rezidivfreien Jahren aus der Dauerprophylaxe entlassen. Alle 3 befinden sich im Lehrlingsalter. Bei Beginn des rheumatischen Fiebers in früherem oder gar schon im Kleinkindesalter ist Weiterführung der Prophylaxe bis zum 14. Lebensjahr, also bis zu dem Lebensalter, in dem die Rheumatismusgefährdung erfahrungsgemäß stark abnimmt, in Erwägung zu ziehen.

Die Abb. 2 soll einen Überblick über den bisherigen **Verlauf unserer Penicillin-Dauerprophylaxe seit 1955** geben.

Auf der Waagrechten findet man die Jahre von 1954—1960, auf der Senkrechten die 58 einzelnen Fälle von rheumatischem Fieber in der Reihenfolge, wie sie im Lauf dieser Zeit in unsere Behandlung und Prophylaxe gekommen sind. Es sind nur diagnostisch absolut gesicherte Rheumatiker mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von einem halben Jahr in die Abbildung aufgenommen. (Von der 1. Abb. her erinnert man sich, daß in diese Zeit der ersten 6 Monate bei den nicht prophylaktisch versorgten Kindern bereits 26% der Rezidive gefallen waren.)

Man sieht, wie ab 1955 — durch die unterbrochene Linie dargestellt — die orale Dauerprophylaxe einsetzt. (Wir gaben damals täglich 150 000 E Tardocillinsaft. Diese Dosierung lag wahrscheinlich zu niedrig, vor allem aber war, wie schon bemerkt, die Unsicherheit zu groß, ob das Mittel auch wirklich vorschriftsmäßig genommen wurde.) Bei einem Kind, das übrigens bei dem vorhergehenden Schub mit ACTH behandelt worden war, erlebten wir unter dieser Prophylaxe einen schweren Rückfall.

Ab Ende 1956 stand uns das schon erwähnte, zu 80% Benzathin-Penicillin enthaltende Versuchspräparat zur Verfügung.

Beim Blick auf die Abb. 2 fällt nun zunächst eine Häufigkeitszunahme des Rheumatismus ab 1958 auf. Dadurch haben wir bei über einem Drittel der Kinder Nachbeobachtungszeiten von nur einem Jahr und darunter. Die kürzeste Beobachtungszeit betrug, wie schon bemerkt, ein halbes Jahr. Die durchgehende Linie zeigt den Beginn der Injektions-Dauerprophylaxe bei den einzelnen Kindern seit Ende 1956 an. Links von dieser Linie liegt also die Zeit vor ihrem Einsetzen, rechts die Zeit der prophylaktischen Versorgung.

Es ist nun erkennbar, daß in der Zeit vor Einsetzen der Injektions-Dauerprophylaxe eine ganze Anzahl von Rezidiven liegt, in der Zeit der Dauerprophylaxe aber nur eines. Dabei handelte es sich interessanterweise um ein Kind, bei dem einmal ausnahmsweise, weil das Medikament nicht vorrätig war, statt der üblichen 4wöchigen Pause eine Zeit von 8 Wochen seit der letzten Injektion verstrichen war.

Man sieht in der Abb. 2 weiter, daß wir immer wieder einmal bei unseren Untersuchungen (meist nur mäßig) erhöhte Antistreptolysintiter und positive A-Streptokokkenbefunde (aber bisher nie penicillinresistente A-Streptokokken) erleben. Solche Kinder halten wir dann, im Einvernehmen mit den Hausärzten, schärfer unter Kontrolle — bei wiederholten Streptokokkenbefunden, besonders, wenn sie mit stärkeren Erhöhungen des Antistreptolysintiters einhergehen, führen wir einen 10tägigen Penicillinstoß, wie bei Anginen, durch, um die Streptokokken zu beseitigen.

Der bildliche Eindruck, daß die Penicillinprophylaxe eine Art rezidivverhütenden „Schutzwall" zu bilden vermag, wird noch verstärkt durch die Beobachtung (sie ist ebenfalls der Abb. 2 zu entnehmen), daß wir ab 1957 — im Gegensatz zu der Zeit vorher — schon in die klinische Behandlung fast nur noch erste Schübe und nur mehr selten Rezidive aufnehmen mußten. Im Gegensatz dazu waren unsere Rheumatiker in den früheren Jahren im Laufe ihrer ganzen Rezidivreihe immer wieder in unsere Klinik gekommen, wodurch Rückfälle damals überhaupt einen wesentlich bedeutenderen Teil des rheumatischen Krankengutes ausgemacht hatten.

Wenn man nun an die eingangs besprochene Rezidivhäufigkeit überhaupt und dann an die relative Rezidivhäufigkeit im Besonderen denkt, die ja im ersten Halbjahr am größten ist und dann abnimmt, dann muß doch, trotz relativ kurzer Nachbeobachtungszeiten, mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß wir dieses Ausbleiben sonst eigentlich zu erwartender Rezidive der antibiotischen Dauerprophylaxe zu verdanken haben.

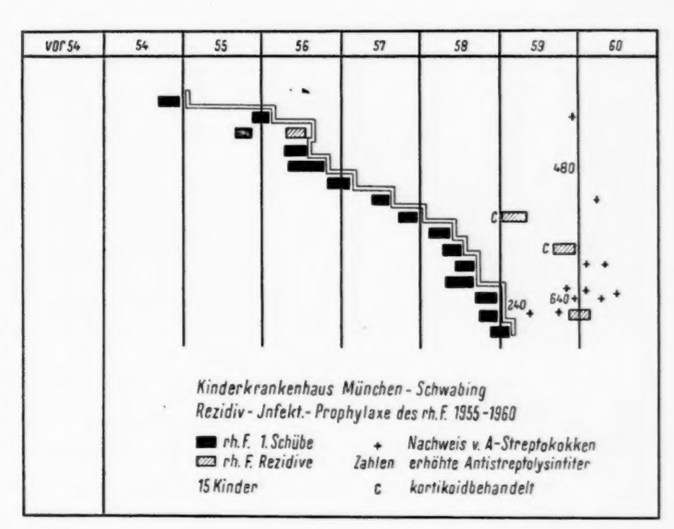


Abb. 3

Das wird noch deutlicher, wenn wir nun das Verhalten derjenigen Kinder betrachten, für die nur bei etwaigen Anginen eine Penicillinbehandlung vorgesehen war, die also in die Gruppe der Infektprophylaxe einzuordnen sind:

Der Beginn der Infektprophylaxe ist auch hier durch eine ununterbrochene Linie dargestellt. Die Abbildung zeigt, daß von den 15 bis jetzt beobachteten Kindern dieser Gruppe während der Infektprophylaxezeit (die ja, wenn keine Anginen auftreten, nur rein potentiellen Charakter hat) nicht weniger als 3 Kinder — also ein Fünftel — Rezidive bekamen, alle 3 mit Beteiligung des Herzens!

Kein Wunder, daß uns diese Erfahrung darin bestärkte, keinesfalls einem Kind mit eindeutig gesichertem rheumatischem Fieber die Dauerprophylaxe vorzuenthalten. Eben deshalb mußten wir auch darauf verzichten, etwa bei jedem 2. Rheumatiker die Prophylaxe zu unterlassen, um eine gut vergleichbare Kontrollgruppe zu bekommen.

Sozusagen unabsichtlich hat sich nun aber doch noch eine solche, wenn auch kleine Vergleichsgruppe formiert dadurch, daß seit 1955 28 Kinder (davon 6 Choreatiker) der Dauerprophylaxe aus irgendwelchen äußeren Gründen (z. B. wegen weiter Entfernung oder wegen Ablehnung der Prophylaxe durch die Eltern usw.) entgangen sind. Bei den 22 Rheumatismuspatienten dieser Gruppe handelt es sich um durchschnittlich wesentlich leichtere Erkrankungen, als bei der Dauerprophylaxegruppe. Gerade dieses leichtere Krankheitsbild war ja häufig der Grund dafür, daß die Durchführung einer Prophylaxe nicht zustande kam.

Trotzdem haben von diesen 22 Patienten 3 rezidiviert, 2 davon sogar mit tödlichem Ausgang. Unter den 6 Choreafällen war ein Rezidiv zu verzeichnen (Tab. 2).

Für eine echte Kontrollgruppe ist dieser Vergleich statistisch zu unexakt, aber rein erfahrungsmäßig bestärkt uns doch auch er in der Meinung, daß es uns mit der Prophylaxe gelungen ist, unseren Rheumatikern Rückfälle und damit wohl manchem von ihnen einen ungünstigen Ausgang seiner Krankheit zu ersparen.

Die Tabelle 2 zeigt, wie gesagt, daß wir unter unseren 15 Infektprophylaxe-Fällen 3 Rezidive, unter unseren 57 Penicillin-Dauerprophylaxe-Fällen aber nur 1 Rezidiv — und dieses nur nach Aussetzen der Prophylaxe — gehabt haben. Ein besseres Ergebnis unserer 5jährigen Prophylaxe wäre also eigentlich in keinem Fall möglich gewesen.

Das wird besonders deutlich beim Vergleich mit der Rezidivstatistik einer anderen Münchener Klinik aus etwa derselben Zeit (1954 bis 1958, Diskussionsbemerkung von Frau *Hirsch* in der Sitzung

Tabelle 2

Kinderkrankenhaus München-Schwabing

	Polyarthritis u. Carditis rheumatica	Davon rezidivierten	Davon als Karditis	Davon starben	Chorea	Davon rezidivierten
39—48 *(Netzsch)* (10 Jahre)	223	141 (= 63%)	60%	35 (= 2[illegible]%)	96	43 (= 45%)
49—57 (9 Jahre)	143	51 (= 36%)	43 (= 84%)	12 (= 23%)	27	7 (= 26%)
ohne Prophylaxe 55—59	22	3 (= 14%)	2	2	6	1
Injektprophylaxe 55—59	15	3 (= 20%)	3	—	—	—
Dauerprophylaxe 55—59	57	1 (= 1,7%)	1	—	1	—

der Münchner Kinderärztl. Ges. vom 9. Juni 1960): Von 60 katamnestisch verfolgten Patienten dieser Klinik mit rheumatischem Fieber (darunter 3 mit Chorea) erlitten in dieser Zeit 7 ein oder mehrere Rezidive (darunter 2 mit Chorea). Die Gesamtzahl der Rezidive bei diesen 7 Patienten betrug 13 (davon 4 choreatische).

Zum Schluß möchten wir noch auf einige mögliche **Einwände gegen die Rezidivprophylaxe** eingehen:

Die Beurteilung des Erfolges dieser Prophylaxe wird, bis zu einem gewissen Grad, dadurch erschwert, daß etwa gleichzeitig mit ihr die therapeutisch sehr schlagkräftigen Steroidhormone Eingang fanden. Wir wissen noch sehr wenig darüber, inwieweit vielleicht auch sie imstande sind, die Neigung zu künftigen Rezidiven herabzusetzen. Bisher können wir dazu nur sagen, daß wir einige Rückfälle auch schon nach ACTH-behandelten Vorschüben erlebt haben.

Der Einwand, daß das Seltenerwerden der Rezidive einer an sich gegebenen Tendenz des Rheumatismus entspreche, im Lauf der Jahrzehnte seit 1920 an Gefährlichkeit abzunehmen, wie sie *Köttgen und andere Autoren* für möglich halten, hat demgegenüber wohl weniger Gewicht. — Auch ist zu bedenken, daß ja der tatsächliche Effekt der Penicillinprophylaxe schon lange vor der Kortikoid-Ära durch umfangreiche Versuche, besonders in den USA und Frankreich gesichert werden konnte.

Als Argument gegen die Penicillinprophylaxe hört man gelegentlich immer noch das Bedenken, daß gerade durch eine solche Methode allmählich resistente Keime gezüchtet werden müßten. Wir wissen, daß das gerade für die hier in Frage kommenden Streptokokken nicht zutrifft. Auch die in unserem Untersuchungsmaterial vorkommenden A-Streptokokken waren nie penicillinresistent.

Was die Züchtung penicillinresistenter Keime anderer Art, z. B. Staphylokokken, angeht, so ist darin zweifellos die mehr oder weniger kritiklose Anwendung von Penicillin bei mehr oder weniger banalen Infekten in Praxis und Klinik ganz unvergleichlich „leistungsfähiger".

Ein ernster zu nehmendes Gegenargument könnte durch die zunehmende Penicillin-Überempfindlichkeit begründet werden, wie sie aus den USA in letzter Zeit teilweise in schwerster Form, sogar mit tödlichem Ausgang, gemeldet wird. Bei uns wurde eine solche Überempfindlichkeit im Rahmen der Prophylaxe bisher nicht einmal in Form der in USA bei etwa 1—2% der Fälle schon früher gesehenen urtikariellen Erscheinungen beobachtet, geschweige denn in der Form ernsterer allergischer Reaktionen. Sie gab uns somit bisher keine Veranlassung, bei rezidivgefährdeten Rheumatikern von der Penicillinprophylaxe Abstand zu nehmen.

Wenn diese Rheumatikerbetreuung heute immer noch, sozusagen außerplanmäßig und auf freundliche Penicillinspenden angewiesen, neben dem Klinikbetrieb herläuft, so wird das bei der ständig zunehmenden Zahl der zu überwachenden und prophylaktisch zu betreuenden Rheumatiker (bei uns sind es jetzt schon über 100) bald nicht mehr ausreichen.

In welche Richtung sich auch die Rückfallverhütung des rheumatischen Fiebers weiterentwickeln mag, auf jeden Fall werden in Zukunft Mittel und Wege gefunden werden müssen, die Überwachung und Rezidivprophylaxe besonders unserer kindlichen Rheumatismuspatienten auf eine breitere und wirklich tragfähige Grundlage zu stellen.

Der beste Weg hierfür wäre die **Schaffung einer Rheumatikerfürsorge** nach dem Muster der Tuberkulosefürsorge. Sie wäre ebenso dringlich wie diese und mit nicht minder schwerwiegenden Argumenten — nicht zuletzt sozialer Natur — zu begründen.

Schrifttum: American Heart Association: Prevention of rheumat. fever and bacterial Endocarditis trough control of Streptococcal infections (Merkblatt v. Januar 1960). — Feinstein, A. R. et al.: New Engl. J. Med., 257 (1957), S. 394—398; New Engl. J. Med., 260 (1959), S. 697—702. — Giraud, P., Bernard, R., Heurtematte, A., Sansot, M., Latil, P., Maestraggi, P. u. Moine, C.: Pédiatrie, T. 14 (1959), 4, S. 337—341. — Köttgen, U. u. Callensee, W.: Statistische Untersuchungen zum kindlichen Rheumatismus. Band 34 von: Der Rheumatismus. Sammlung von Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Rheumaerkrankungen. Herausgegeben v. Rudolf Schoen, Göttingen. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1959). — Kohn et al.: J. Amer. med. Ass., 151 (1953), S. 347. — Küster, F.: Arch. Kinderheilk., 151 (1955), S. 113. — Lorenz, E. u. Wendler, H.: Münch. med. Wschr. (1960), 21, S. 1049. — Mozziconacci, P. u. Labesse, J.: Congrès des Pédiatres de Langue Française (1957). — Netzsch, H.: Münch. med. Wschr. (1952), 19, S. 971. — Rantz, L. A. u. Mitarb.: (1) Arch. int. Med. (1954), 76, S. 131 u. (1947), 79, S. 401. — Stoeber, E.: (1) Münch. med. Wschr. (1952), 14, S. 647. — Stoeber, E.: (2) Med. Klin.: 51 (1956), 51, S. 2153—2156. — Stollerman, G. H.: Bull. N. Y. Acad. Med., 31 (1955), S. 165—180. — Wannamaker, L. W. u. Mitarb.: Amer. J. Med. (1951), 10, S. 673—695. — Wright u. Welch: Antibiot. Med. Clin. Ther., 6 (1959), 4, S. 232.

Anschr. d. Verff.: Dres. med. F. Loeber, Oberarzt, W. Eichlseder u. D. Stumpf, Städt. Kinderkrankenhaus Schwabing, München 23, Kölner Pl. 1.

DK 616 - 002.77 : 612.57 : 616 - 036.65 - 084

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Emmrich*)

Die Leber bei Fettsüchtigen

von W. RIES

Zusammenfassung: Die vorliegende Arbeit enthält Untersuchungsergebnisse, die an fettsüchtigen Personen im Hinblick auf die Leber gewonnen wurden. Bei diesen Untersuchungen zeigten verschiedene Leberfunktionsproben pathologische Werte. So fanden wir unter anderen eine Verringerung des Fibrinogenspiegels im Blut und eine positive Bromthalein-Reaktion. Andere Tests fielen dagegen normal aus. Die Störungen der Leberfunktion werden auf die bei den Adipösen anzutreffende Fettinfiltration des Organs zurückgeführt. Es wird auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen Beobachtung der Leber bei Übergewichtigen hingewiesen.

Summary: The present paper contains a review of various investigation results, which were obtained on obese persons from the point of view of the behaviour of the liver. In these investigations, various liver function tests showed pathological values. Among other things, we found a decrease of the fibrinogen level in the blood and a positive Bromthaleinreaction in many obese persons. On the other hand, other tests were normal. The disturbances in liver function are said to be caused by the fatty infiltration of the organ found in obese persons. The necessity of careful observation of the liver in overweight persons is stressed.

Résumé: Le présent travail contient un aperçu de différents résultats de recherches obtenus sur des sujets adipeux sous l'angle du comportement de leur foie. Au cours de ces recherches, diverses épreuves fonctionnelles du foie accusèrent des chiffres pathologiques. C'est ainsi que l'auteur constata entre autres une diminution de la fibrinogénémie et une réaction positive à la bromothaléine chez un grand nombre d'adipeux. D'autre tests, par contre, donnèrent des résultats normaux. Les perturbations du fonctionnement hépatique sont attribuées à l'infiltration graisseuse de l'organe que l'on rencontre chez les adipeux. L'auteur insiste finalement sur la nécessité d'une observation méticuleuse du foie chez les sujets dont le poids corporel dépasse la normale.

In der gewiß nicht kleinen Literatur über die Fettsucht finden sich nur wenig Mitteilungen über das Verhalten der Leber. Die spärlichen Angaben entstammen vorwiegend der klinischen Erfahrung einzelner Autoren und sind weniger das Ergebnis systematischer Untersuchungen. Die Ansichten sind demzufolge auch nicht einheitlich. Übereinstimmung herrscht lediglich darüber, daß bei den Übergewichtigen die Leber mehr oder weniger im Sinne einer Fettleber verändert ist *(Brugsch, Eppinger, Fellinger, Grafe)*. Für den Befund einer Fettleber gilt die alte *Eppinger*sche Regel, daß er den Anatomen mehr interessiert als den Kliniker. Das ist bei der Adipositas um so mehr verständlich, da die aus der Leberverfettung resultierende Vergrößerung des Organs nur allzu leicht infolge der starken Bauchdecken der Aufmerksamkeit des Klinikers entgeht, was auch *Bernhardt* betont. Aber nicht nur die Fettinfiltrationen können bei den Dicken zur Lebervergrößerung führen, sondern auch kardiale Dekompensationserscheinungen, so daß zur Fettleber noch die Stauungsleber tritt, welche ebenso leicht übersehen werden kann.

Wir haben in den letzten Jahren im Rahmen unserer Fettsuchtstudien auch der Frage von Leberschädigungen unsere Aufmerksamkeit geschenkt und die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse in dieser Mitteilung zusammengestellt.

1. Morphologische Befunde

Wie erwähnt, kann die palpatorische Festlegung der Lebergröße bei adipösen Bauchdecken auf große Schwierigkeiten stoßen. Um ein zutreffendes Bild von der Größe des Organes zu erhalten, haben wir in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig (damaliger Direktor Prof. Dr. *Bredt)* Untersuchungen über das Lebergewicht von adipösen Leichen angestellt. Die engen Beziehungen zwischen Ernährungszustand und Lebergewicht sind altbekannt. Sichere Unterlagen darüber finden sich in einer alten Mitteilung von *Hoppe-Seyler*, der in den Jahren 1913 bis 1915 die Lebergewichte von Normalgenährten und 1916 bis 1919 die von Unterernährten sammelte. Wir haben unsere eigenen im Jahre 1957 an 103 adipösen Personen gewonnenen Ergebnisse *(Müller)* mit den Zahlen von *Hoppe-Seyler* in Vergleich gesetzt.

Tab. 1
Lebergewicht (in g) bei unterernährten, normalgenährten und fettsüchtigen Personen

	30—39 J.	40—49 J.	50—59 J.	60—69 J.	üb. 70 J.
Unterernährt	1453	1349	1372	1200	980
Normalgenährt	1523	1478	1428	1325	1035
Fettsüchtig	1539	1421	1709	1632	1387

Vom 50. Lebensjahr ab sind demnach die Organgewichte der Adipösen deutlich erhöht. Auch der Vergleich mit den bekannten Normwerten von *Rössle* und *Roulet* führt zu ähnlichen Ergebnissen (Abb. 1). In der Abbildung sind nur die

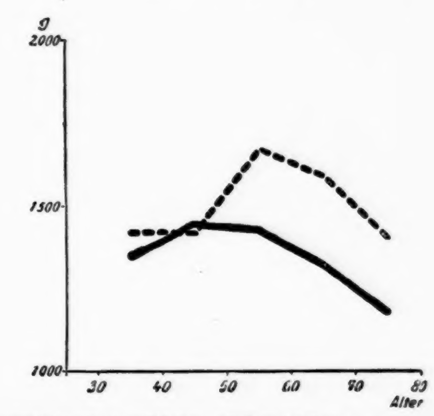


Abb. 1: Lebergewicht von 85 weiblichen, adipösen Leichen (— — — — —) im Vergleich zur Normalkurve (————) von *Rössle* und *Roulet* (Mittelwerte).

weiblichen Mittelwerte angegeben, da unsere männliche Gruppe für einen Vergleich zahlenmäßig nicht ausreichte.

Histologische Untersuchungen der Leber haben wir bei Fettsüchtigen noch nicht durchgeführt. Angaben darüber finden sich in einer Arbeit von *Zelman*, der 19 Fettsüchtige der Nadelbiopsie unterzogen hat. In 11 Fällen fand er degenerative Parenchymveränderungen mittleren Grades. 53% seiner Fälle hatten eine hochgradige Fettinfiltration, und bei 47% wurde eine Gallenpigmentretention gesehen mit Zunahme des periportalen Bindegewebes, die in einem Fall als präzirrhotisch anzusehen war. 11% der Untersuchten hatten eine Vergrößerung der *Kupffer*schen Sternzellen. Diese und andere hier unerwähnte Befunde deuteten eine pathologische Leberveränderung mittleren Grades an.

2. Kohlenhydratstoffwechsel

Der Gedanke, die kranke Leber an Hand des Zuckerstoffwechsels zu prüfen, geht nach *Eppinger* von zwei Tatsachen aus:

a) Die Umwandlung der Kohlenhydrate der Nahrung in Glykogen ist eine der Hauptfunktionen des Organes.

b) Der geringste Grad einer Leberschädigung soll sich in einer fehlenden Glykogenreaktion der Leberzellen äußern.

In der Literatur finden wir verschiedentlich Angaben über eine beträchtliche Abnahme der Kohlenhydrat-Toleranz bei Fettsüchtigen. Zu dieser Feststellung kam man sowohl auf Grund von Untersuchungen an adipösen Personen *(Embleton)*, als auch bei der experimentellen Fettsucht durch Hypothalamusschädigung *(Anand* und *Brobeck)*, sowie bei hereditärfettsüchtigen Mäusen *(Danforth)*. Die Verminderung der Kohlenhydrat-Toleranz bezogen *Newburgh* und *Conn* auf eine mit der Fettinfiltration verbundene Dysfunktion der Leber. Die herabgesetzte Zucker-Toleranz ist nach Ansicht der genannten Autoren Anzeichen einer beeinträchtigten glykogenaufbauenden Funktion der Leber. Wir haben bei unseren Adipösen verschiedene Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel durchgeführt. Eine Kritik der einzelnen Methoden ist unter Hinweis auf die ausführliche Darstellung in verschiedenen Büchern *(Franke, Gitter, Küchmeister)* und die Zusammenstellung von *Schreier, Opitz* und *Hein* überflüssig.

a) Zuckerbelastungen

Der Wert von Dextrose-Belastungen für die Erkennung von Leberschäden ist umstritten. Die Belastung mit Dextrose nach der Versuchsanordnung von *Staub* und *Traugott* gestattet kein sicheres Urteil über die Funktionsleistung im Kohlenhydratstoffwechsel der Leber, da in diesem Test zu viele extrahepatische Faktoren eingreifen (Pankreas, Nebennieren usw.). Neuerdings wird eine einfache orale Glukosebelastung als Leberfunktionsprüfung stark befürwortet *(Köhler, Rankin)*. Andere Autoren bevorzugen die intravenöse Dextrosezufuhr bei der Belastung *(Soskin, Volk* und *Lazarus* u. a.), die *Köhler* dagegen ablehnt. Orale Glukosebelastungen führte *Zelman* bei Fettsüchtigen durch und sah in etwa der Hälfte seiner Fälle ein Ansteigen der Zuckerwerte auf 182 bis 300 mg%. Er schloß daraus auf eine gestörte Zuckertoleranz der Leber. Eine Korrelation zwischen der gestörten Dextrosetoleranz und anderen Beweisen einer Leberbeeinträchtigung ergab sich nicht.

Wir haben früher bereits über Untersuchungen mit dem *Staub-Traugott* bei Fettsüchtigen berichtet *(Ries)*. Unsere damaligen Ergebnisse sollen zur Ergänzung noch einmal angegeben werden.

Die Belastung wurde von uns mit einer Dosierung von 1 g Dextrose/kg Körpergewicht ausgeführt; die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach *Hagedorn-Jensen*.

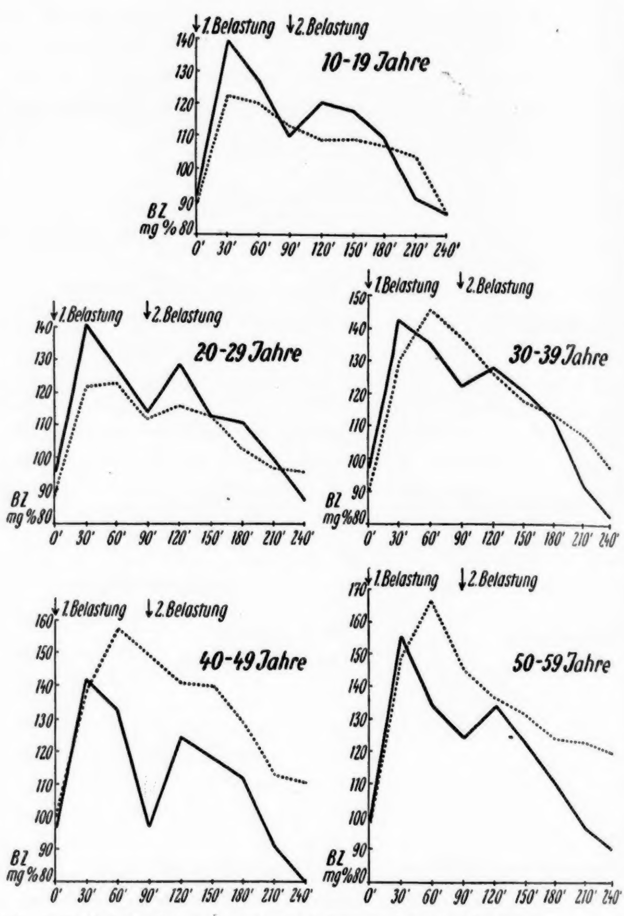


Abb. 2: Kohlenhydratbelastung nach *Staub-Traugott* bei 169 Adipösen (– – – – –) im Vergleich zu den Normalkurven (————) von *Klotzbücher* (Mittelwerte).

Die Ergebnisse sind in Abb. 2 enthalten. Unsere bei Fettsüchtigen gewonnenen Kurven wurden mit den von *Klotzbücher* angegebenen Normalzahlen für die verschiedenen Altersgruppen verglichen. Der Darstellung kann entnommen werden, daß die Blutzuckerkurven der Dicken in der Jugend unterhalb und in den höheren Altersgruppen oberhalb der Normalwerte verlaufen. Wir haben aus den Befunden zunächst im Sinne einer Arbeitshypothese gefolgert, daß die Adipösen im Laufe der Entwicklung ihrer Fettsucht eine Wandlung von Hyperinsulinismus zu Hypoinsulinismus durchmachen. Inwieweit eine Leberschädigung im Sinne einer herabgesetzten Kohlenhydrattoleranz den Ausfall der Probe außerdem beeinflußt, muß offen gelassen werden.

Da die Bedeutung der erwähnten Belastungsproben für die Beurteilung der Leberfunktion in der Klinik problematisch ist, hat man weitere Tests entwickelt, welche die Funktionstüchtigkeit der Leber besser aufzeigen sollen. Zu diesen Proben gehört die von *Bauer* angegebene Galaktose-Probe. Das Prinzip des Verfahrens beruht darin, daß körperfremde Monosaccharide vorzugsweise in der Leber über die körpereigene Dextrose zu Glykogen polymerisiert werden. Leberparenchymschädigungen führen zu einer Störung der Umwandlung von Galaktose zu Dextrose und damit der Glykogensynthese. Die Galaktose erscheint dann unverwertet im Urin. Eine Ausscheidung von mehr als 3 g in 6 Stunden nach der Einnahme ist als pathologisch anzusehen.

Wir haben in letzter Zeit den Test an 50 Fettsüchtigen durchgeführt und dabei einen Mittelwert von 0,96 g erhalten. Nur bei 2 Patientinnen lag die Ausscheidung über der zulässigen Höchstgrenze. Bei nochmaliger Überprüfung der

Anamnese ließ sich feststellen, daß eine Patientin in der Kindheit eine Hepatitis durchgemacht hatte. Bei der anderen fand sich kein Hinweis für eine manifeste Leberschädigung. Unsere bisherigen Untersuchungen mit der Galaktoseprobe haben demnach keine sicheren Hinweise auf eine gestörte Funktion der Leber in bezug auf ihre Aufgaben im Kohlenhydratstoffwechsel gezeigt.

b) Brenztraubensäure

Verschiedentlich hat man zum Studium der intermediären Stoffwechselvorgänge und der Leberfunktion Belastungen mit Milchsäure *(Eppinger)* sowie Untersuchungen des Brenztraubensäurespiegels unter Glukosegaben empfohlen. Auch die Höhe der Brenztraubensäure soll Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit des Kohlenhydratstoffwechsels gestatten. *Schreier, Opitz* und *Hein* sowie *Taylor* und *McHenry* haben bei Fettsüchtigen keine signifikanten Unterschiede in der Reaktion der Brenztraubensäure auf Zuckerbelastung zwischen Adipösen und Gesunden feststellen können.

In eigenen Untersuchungen fanden wir zumeist eine Erhöhung der Brenztraubensäure im Serum, was sich mit früheren Angaben von *Pennington* deckt. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

3. Fettstoffwechsel

Funktionsproben über das Verhalten der Leber im Fettstoffwechsel haben sich bisher kaum durchgesetzt. Als brauchbar wird lediglich die Untersuchung des Serumcholesterinspiegels und seiner Esterfraktion angesehen.

Wir haben uns bereits früher mit der Höhe des Gesamtcholesteringehaltes im Serum bei Adipösen beschäftigt. Die Ergebnisse sind in Abb. 3 enthalten. Diese mit der Digitoninfällung von *Windaus* gewonnenen Ergebnisse haben wir mit einer Untersuchungsserie von *Hiltner* aus unserer Klinik verglichen. Aus der Darstellung geht hervor, daß der Gesamtcholesteringehalt bei Fettsüchtigen im Mittel erhöht gefunden wurde. Das deckt sich mit alten Untersuchungen von *Gennes, Mahoudeau* und *Laudat. Feuchtinger* sah hohe Cholesterinwerte bei Patienten mit *Cushing*-Syndrom, und auch *Schreier u. Mitarb.* fanden bei ihren Patienten eine leichte Tendenz zur Hypercholesterinämie.

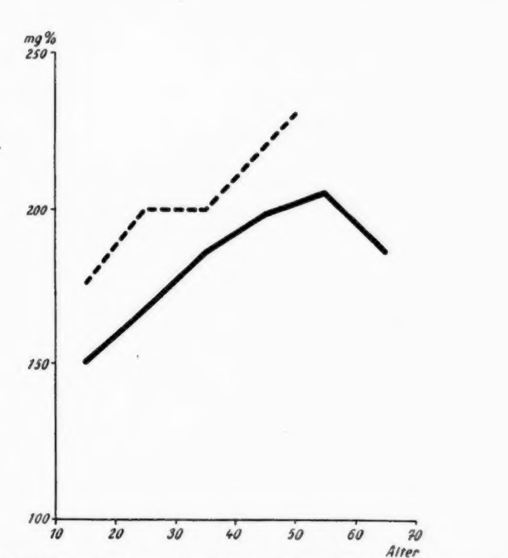


Abb. 3: Serumcholesteringehalt von 56 weiblichen Fettsüchtigen (— — — — —) im Vergleich zur Normalkurve (————) von *Hiltner* (Mittelwerte).

4. Eiweißstoffwechsel

Da die Leber auch im Zentrum des Eiweißstoffwechsels steht, hat man eine Serie von Leberfunktionsproben entwickelt, die auf Störungen des Eiweißstoffwechsels basieren. Diese Funktionsproben beruhen letzten Endes darauf, daß Leberparenchymerkrankungen Verschiebungen der Eiweißfraktionen sowohl quantitativer als auch qualitativer Natur bedingen. Über Veränderungen des Eiweißgefüges bei Fettsüchtigen haben wir bereits berichtet *(Ries* und *Nitzsche)*, so daß wir uns hier auf kurze Angaben zur Abrundung unserer Ergebnisse beschränken können.

Die elektrophoretische Auftrennung der Serumeiweißkörper nach der Methode von *Antweiler* ergab eine Verminderung der Albumine sowie eine Vermehrung der α_1- und β-Fraktionen, während die α_2-Globuline geringfügig vermindert waren. Die γ-Globuline verhielten sich normal. Wir haben die genannten Verschiebungen, vor allem die Vermehrung der α_1- und β-Globuline, also der Trägersubstanzen der Serumfettanteile, auf deren bei Fettsüchtigen bekannte Erhöhung bezogen.

In der gleichen Mitteilung berichteten wir über das Verhalten des Fibrinogen-Spiegels bei 50 Fettsüchtigen. Die in Abb. 4 festgehaltenen Mittelwerte ergaben eine deutliche Verminderung dieser Eiweißfraktionen im Vergleich zu der von *Schulz* für das weibliche Geschlecht erarbeitete Alterskurve. Die Frage, ob die Fibrinogenbestimmung als Leberfunktionsprobe herangezogen werden kann, wurde von *Schulz* ausführlich diskutiert. *Schulz* hat in Übereinstimmung mit anderen Autoren *(Wuhrmann* und *Wunderly)* den Standpunkt bezogen, daß der Hauptbildungsort für das Fibrinogen die Leber sein muß. Eine Verminderung dieser Eiweißsubstanz deutet demnach auf eine Schädigung der Fibrinogenbildungsstelle, also der Leber. Sichere Zusammenhänge zwischen der Fettleber und der Fibrinogenhöhe sind noch nicht bekannt. Es sei aber erwähnt, daß auch *Eppinger* bereits Parallelen zwischen Leberschädigung und Serumfibrinogenspiegel gefunden hat.

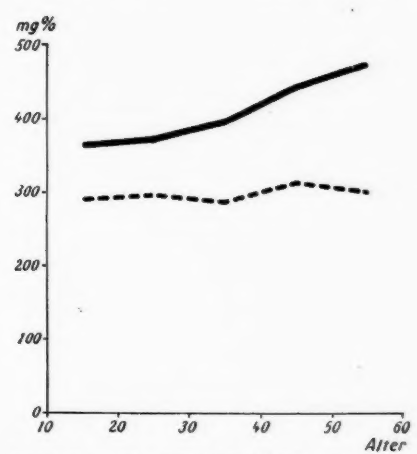


Abb. 4: Fibrinogengehalt von 50 weiblichen Fettsüchtigen (— — — — —) im Vergleich zur Normalkurve (————) von *Schulz* (Mittelwerte).

Von besonderer Bedeutung für die Einschätzung der Leberfunktion sind die sogenannten Serumlabilitätsproben, deren positiver Ausfall auf Eiweißverschiebungen beruht. Die Proben können aber nicht als leberspezifisch angesehen werden und sind um so weniger für Leberleiden semiotisch, je empfindlicher sie sind. Eine ausführliche Darstellung dieser Proben und ihrer Bedeutung findet

sich bei *Heepe*, aber auch in den bereits erwähnten Werken von *Franke, Gitter* sowie *Küchmeister*. Bei unseren Untersuchungen haben wir an 50 Patienten das *Weltmann*-Koagulationsband geprüft, wobei sich völlig normale Verhältnisse ergaben. Wir haben weiterhin das Verhalten der *Takata-Ara*-Reaktion, der Cadmium-Reaktion und des Thymol-Testes untersucht und lediglich bei 12 Frauen, die in ihrer Anamnese keine Hinweise für eine Lebererkrankung boten, einen positiven Thymol-Test gefunden. Wir haben den pathologischen Ausfall dieser Probe auf die erwähnten Eiweißverschiebungen, insbesondere die β-Globulinerhöhung bezogen, da nach Untersuchungen von *Kunkel* der Mechanismus der Thymol-Probe eng mit der Höhe der β-Lipoproteine zusammenhängt.

5. Exkretorische Funktionen

Auf der Tatsache, daß zahlreiche Farbstoffe, sowohl oral als auch parenteral verabreicht, durch die Leber in die Galle ausgeschieden werden, hat man die verschiedenen Farbstoffproben entwickelt, die man heute unter der Bezeichnung Chromodiagnostik der Leber zusammenfaßt. Mit diesen Methoden prüft man die Exkretionsfunktion der Leber, wobei noch nicht sicher ist, ob an dieser Funktion die *Kupffer*schen Sternzellen oder die Leberzellen entscheidenden Anteil haben. Bei Schädigung des Leberparenchyms beobachtet man jedenfalls eine verringerte Farbstoffeliminierung. Man kann die Prüfungen mit körpereigenen und körperfremden Farbstoffen vornehmen.

Wir haben aus der Reihe der Farbstoffproben für unsere Untersuchungen den Bromthalein-Test (Synonym: Bromsulphthalein-Test, Bromsulphalein-Test) ausgewählt. Diese Funktionsprobe wurde zuerst von *Rosenthal* und *White* angegeben. Der Wert des Tests liegt vor allem in der Erfassung von Leberparenchymschäden, Fettleber, latenter anikterischer oder chronischer Hepatitis sowie Leberzirrhosen aller Stadien. Er erlaubt bis zu einem gewissen Grad eine quantitative Aussage über das Ausmaß einer Leberparenchymschädigung und soll besonders die Aufdeckung latenter Leberschäden ermöglichen. Der differentialdiagnostische Wert innerhalb der Leberkrankheiten ist dagegen geringer einzuschätzen, wie auch schon *Eppinger* angab. Die Brauchbarkeit des Verfahrens wird heute allgemein anerkannt *(Braun, Mex* und *Pezold, Gülke, Nickling, Oppenheim, Esselier* und *Rosenmund, Pantlen* und *Ruppel)*.

Der Test wurde von uns mit Bromthalein-*Merck* durchgeführt. Methodisch hielten wir uns an die bekannten Angaben, wie sie z. B. bei *Gitter* zu finden sind. Die Auswertung wurde an Hand des Farbstoffgehaltes im Blut 45 Minuten nach der Farbstoffinjektion vorgenommen. Als pathologisch sahen wir eine Farbstoffretention an, die 5% überschritt. Andere Autoren nennen als kritische Grenze 6% *(Gülke, Popper)*. Bei Gesunden ist nach 45 Minuten kein Farbstoff mehr nachzuweisen. Retentionen bis 25% gelten als Zeichen einer mäßigen Leberschädigung, bis 75% als beweisend für eine schwere und über 75% für eine sehr schwere Leberaffektion. Nähere Angaben über unser methodisches Vorgehen finden sich in einer Dissertation von *Vogel*.

Zur Untersuchung gelangten 50 Adipöse mit leerer Leberanamnese. Die Ergebnisse enthält Tab. 2.

Tab. 2
Bromthalein-Test bei 50 fettsüchtigen Frauen

Retentionsgrad	Beurteilung	Personenzahl
0— 5%	normal	20
5—10%	pathologisch	21
über 10%	pathologisch	9

Die Mehrzahl der Untersuchten reagierte demnach auf die Probe mit einem pathologischen Ausfall, der auf eine mittlere Leberschädigung deutet. *Zelman*, der den Test bei 20 Adipösen anwandte, fand sogar in allen Fällen krankhafte Werte.

Wir interessierten uns weiter für die Beziehungen der Probe zur Fettsuchtdauer und zur Höhe des Körpergewichtes der Untersuchten. Eine Korrelation zwischen Testausfall und Fettsuchtsdauer ließ sich dabei nicht feststellen. Die gewichtsmäßige Klassifizierung der Patienten nach dem altersgemäßen *Broca*-Index *(Ries* und *Thierbach)* und der dazu gehörigen Bromthalein-Test-Ergebnisse zeigt Abb. 5. Die Ergebnisse deuten auf eine gewisse Relation zwischen Körpergewicht und Ausfall des Testes.

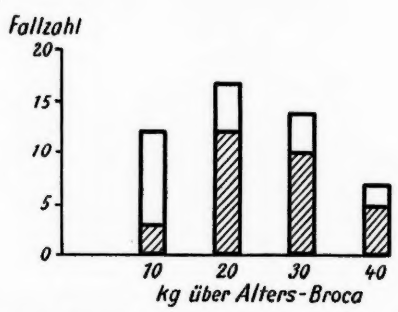


Abb. 5: Verhältnis von normalen zu pathologischen Ausfällen der Bromthalein-Probe in bezug auf das Körpergewicht (Pathologische Ausfälle: schraffiert).

6. Eisenstoffwechsel

Neben ihrer zentralen Stellung im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel spielt die Leber, bedingt durch ihre Eigenschaft als Depot- und Stoffwechselorgan, auch eine bedeutende Rolle im Eisenstoffwechsel. Nach *Rechenberger* beeinträchtigt eine Leberparenchymschädigung die Depotfunktion der Leber insofern, als die zerfallende Parenchymzelle Eisen abgibt. Die Folge ist eine Hypersiderämie, wie man sie z. B. bei der akuten Hepatitis beobachten kann. Bei der Zirrhose haben sich dagegen charakteristische Veränderungen des Serumeisens bisher nicht nachweisen lassen. Unsere eigenen Untersuchungen über den Serumeisengehalt an 50 Fettsüchtigen ohne abgelaufene oder manifeste Leberschädigung haben wir in Abb. 6 mit der *Rechenberger*schen Alterskurve für das weibliche Geschlecht in Vergleich gesetzt. Unsere Ergebnisse deuten nicht auf eine Hypersiderämie. Die stattdessen beobachtete Verminderung des Eisenspiegels läßt sich schwer erklären, soll aber nicht überschätzt werden, da der Unterschied nicht signifikant ist.

7. Gallenfarbstoffwechsel

Wir haben an 100 Patienten mit starker Fettsucht und fehlender Leberanamnese den Serumbilirubinspiegel bestimmt und kamen dabei auf einen Durchschnittswert von 0,65 mg%. Pathologische Ausfälle konnten wir praktisch nicht auffinden. Die von *Zelman* angegebene vermehrte Urobilinogenausscheidung im Urin von Adipösen haben wir nicht beobachtet.

Besprechung der Ergebnisse

Fassen wir unsere Befunde zusammen. Die verschiedenen Untersuchungen über die Leber und ihre Funktionen haben im einzelnen ergeben:

ad 1: Die Lebergewichte adipöser Leichen lagen vom 50. Lebensjahr an oberhalb der Normalkurve.

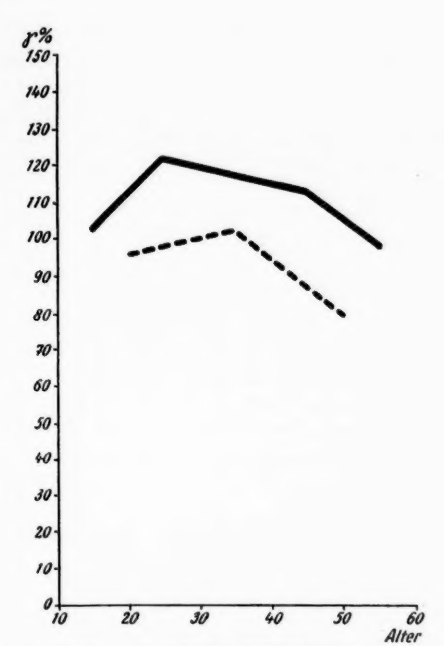


Abb. 6: Serumeisengehalt von 50 weiblichen Fettsüchtigen (— — — —) im Vergleich zur Normalkurve (————) von *Rechenberger* (Mittelwerte).

ad 2: Die Dextrose-Doppelbelastung nach *Staub-Traugott* ergab in einzelnen Altersstufen Abweichungen von den Normalwerten. Bei jüngeren Personen mit relativ kurzer Fettsuchtsdauer verliefen die Kurven unterhalb und bei älteren Adipösen oberhalb der Altersnorm. Die Galaktose-Probe fiel normal aus.

ad 3: Der Cholesterinspiegel im Serum der untersuchten Fettsüchtigen wurde im Mittel oberhalb der Normwerte angetroffen.

ad 4: Im Bluteiweißgefüge fanden wir eine Verminderung der Albumine und Erhöhung der α_2- und β-Globuline. Die Fibrinogenfraktion war im Durchschnitt unter Bezug auf die altersgemäßen Normalwerte deutlich vermindert. Die Serumlabilitätsproben fielen bis auf einige positive Thymol-Tests normal aus.

ad 5: Aus der Reihe der Farbstoffproben wurde der Bromthalein-Test an 50 Fettsüchtigen untersucht; 30 davon zeigten einen pathologischen Ausfall. Das Ausmaß der Farbstoffretention stand in einer gewissen Korrelation zum Körpergewicht.

ad 6: Der Serumeisenspiegel war nicht erhöht, sondern ergab leicht verminderte Werte.

ad 7: Der Serumbilirubinspiegel von 100 Fettsüchtigen bewegte sich mit einem Durchschnittswert von 0,65 mg⁰/₀ innerhalb der Norm.

Versuchen wir, aus den vielgestaltigen und recht unterschiedlichen Ergebnissen einige **Schlußfolgerungen** zu ziehen.

1. Bei den Adipösen besteht eine Fettinfiltration der Leber, die in unseren Untersuchungen in einer Erhöhung des Lebergewichtes zum Ausdruck kam.

2. Die Reaktion einzelner Leberfunktionsprüfungen war unterschiedlich. Die stärksten pathologischen Reaktionen fanden wir mit dem Bromthalein-Test, der auch als sehr feiner Indikator für Leberschäden angesehen werden kann. Auf Leberschädigung verdächtig ist weiterhin die von uns festgestellte Fibrinogenverminderung im Serum sowie mit gewissen Einschränkungen der Ausfall des *Staub-Traugott*, der auf eine herabgesetzte Kohlenhydrattoleranz deutet. Die Galaktose-Probe nach *Bauer* fiel dagegen normal aus. Die angegebenen Verschiebungen im Serumeiweißgefüge der Adipösen haben wir früher auf eine Vermehrung der Blutfettsubstanzen bezogen, wie wir sie auch in der angegebenen Cholesterinerhöhung beobachtet haben. Wir möchten an dieser Ansicht festhalten, denn wir glauben nicht, daß man die Fettvermehrung und die Eiweißverschiebung bei den Fettsüchtigen auf eine Leberschädigung zurückführen sollte.

Insgesamt ergaben die von uns angestellten Leberfunktionsprüfungen in mancher Hinsicht pathologische Werte. Unsere Ergebnisse weichen damit von *de Renzi* ab, nach dem die Leberproben bei Fettsüchtigen uncharakteristisch ausfallen sollen.

Bei der Diskussion unserer Ergebnisse soll uns in erster Linie die Diskrepanz zwischen der nicht unerheblichen strukturellen Umwandlung der Leber und den im Verhältnis nur geringen pathologischen Ausfällen der Funktionsproben interessieren. Die Divergenzen zwischen den einzelnen Funktionstests mögen überraschen. Zum besseren Verständnis dieser Befunde sei auf die Ausführungen von *F. Hartmann* auf dem Wiesbadener Internisten-Kongreß 1957 verwiesen. Nach *Hartmann* liegen den in die Hunderte gehenden Funktionen der Leberzelle Tausende von Einzelreaktionen zugrunde, die mit den üblichen klinischen Funktionsprüfungen nur zu einem Bruchteil erfaßt werden können. Eine Störung der Leberzellfunktion ist demnach keine allgemeine Unordnung als Folge einer allgemeinen Zellzerstörung. Vielmehr antwortet die Leber auf die verschiedenen pathologischen Einflüsse mit Störungen ihrer Funktion an bestimmten, morphologisch definierten Vorzugsstellen. Manche Bezirke werden eher von den schädlichen Noxen getroffen als andere. Wir müssen uns deshalb darüber klar sein, daß derartige Untersuchungen, wie wir sie als ersten Beitrag zu dem aufgeworfenen Problem geliefert haben, auf breitester Basis fortgesetzt werden müssen, um zu einer zufriedenstellenden Beantwortung der offenen Fragen zu gelangen.

Wir sollten deshalb der Leber bei unseren adipösen Patienten mehr Aufmerksamkeit schenken als bisher, vor allem dann, wenn die Fettsucht schon längere Zeit besteht. Nicht zuletzt deshalb, weil wir aus großen Statistiken wissen, daß Fettsüchtige häufiger an Leberzirrhosen sterben als Normalgewichtige *(Dublin* und *Marks)*. Es scheint uns sicher, daß die aufgezeigten Leberveränderungen Folgeerscheinungen der Fettsucht sind und mit der Pathogenese des Leidens nichts zu tun haben. Welche Faktoren die Leberschädigungen im einzelnen auslösen, kann nur vermutet werden. *Zelman* wies darauf hin, daß die Kost der Fettleibigen mit hohen Anteilen von Kohlenhydraten und Fetten und geringerer Eiweißzufuhr als schädigende Noxe in Frage kommen könnte. Gerade dieses Mißverhältnis zwischen den einzelnen Nahrungskomponenten hat sich nach tierexperimentellen Erfahrungen *(Best, Chaikov)* als verantwortlich für Leberschädigungen erwiesen. Aber auch ein Mangel an Vitamin-B-Komplex wurde von *Zelman* als Ursache der Leberaffektionen diskutiert.

Schrifttum: Anand u. Brobeck: zit. Zelman. — Antweiler, H. J.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1952). — Bauer, R.: Wien. med. Wschr. (1906), S. 2537. — Bernhardt, H.: Fettleibigkeit. Enke, Stuttgart (1955). — Best: zit. Zelman. — Braun, G., Mex, A. u. Pezold, F. A.: Arch. klin. Med., 200 (1953), S. 520. — Brugsch, Th.: Lehrbuch der inneren Medizin. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. München (1947). — Chaikoff: zit. Zelman. — Danforth, D. H.: Anal. Rec., 29 (1924), S. 354. — Dublin, L. I u. Marks, H. H.: Trans. Ass. Life Insur. Med. Dir. America, 35 (1952), S. 235. — Embleton: Brit. med. J., 2 (1938), S. 739. — Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten. Springer, Wien (1937). — Fellinger, K.: Die Fettleibigkeit. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien (1939). — Feuchtinger, O.: Fettsucht und Magersucht, Enke, Stuttgart, 1946. — Franke, H.: Klinische Laboratoriumsmethoden, de Cruyter, Berlin, 1952. — Gennes, L. de, Mahoudeau u. Laudat, M.: Bull. Soc. méd. Hôp., Paris, 50 (1934), S. 110. — Gitter, A.: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen, Fischer, Jena, 1957. — Grafe, E.: Lehrbuch der inn. Medizin, Springer, Berlin, 1942. — Gülke, K.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 14 (1959), S. 1722. — Hartmann, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden, 1957. — Heepe, F.: Die unspezifischen Bluteiweißreaktionen, Steinkopff, Darmstadt, 1953. — Hiltner, G.: Unveröffentlichte Untersuchungen, s. a. Bür-

ger, M., Altern u. Krankheit, Thieme, Leipzig, 1957. — Hoppe-Seyler, G.: Med. Klin., 15 (1919), S. 1105. — Klotzbücher, E.: Zschr. Altersforsch., 4 (1944), S. 354. — Köhler, R.: Zschr. ges. inn. Med., 12 (1957), S. 458, S. 560. — Küchmeister, H.: Klinische Funktionsdiagnostik, Thieme, Stuttgart, 1956. — Kupffer: Arch. mikrosk. Anat., 12 (1878), S. 352. Müller, U.: Inaug. Diss., Leipzig, in Vorbereitung. — Newburgh u. Conn: zit. Zelman. — Nickling, H. G.: Die Medizinische (1959), S. 2182. — Oppenheim, Essellier u. Rosenmund: Gastroenterologia, 77 (1951), S. 18. — Pantlen, H. u. Ruppel, W.: Münch. med. Wschr., 24 (1954), S. 706. — Pennington, A. W.: New England J. Med., 248 (1953), S. 959. — Pennington, A. W.: Amer. J. digest., 21 (1954), S. 69. — Popper, H. u. Franklin, M.: Amer. J. Clin. Path., 18 (1948), S. 4. — Rechenberger, J.: Zschr. Verdauungskrkh., 17 (1957), S. 5. — Renzi, S. de: Rass. fisiopat., 9 (1937), S. 530. — Ries, W.: Zschr. ges. inn. Med., 12 (1957), S. 501. — Ries, W.: Zschr. ges. inn. Med., 12 (1957), S. 842. — Ries, W. u. Nitzsche, W.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 443. — Ries, W. u. Thierbach, R.: Arch. Hyg., 142 (1958), S. 128. — Rössle, R. u. Roulet, F.: Maß und Zahl in der Pathologie, Springer, Berlin u. Wien, 1932. — Rosenthal, S. M. u. White, E. C.: J. Pharmacol. Exper. Therap., 24 (1924), S. 265. — Schreier, K., Opitz, H. u. Hein, T.: Zchr. Kinderheilk., 72 (1952), S. 181. — Schulz, F. H.: Zschr. Verdauungskrkh., 14 (1954), S. 167. — Soskin, S.: J. clin. Endocrin., 4 (1944), S. 75. — Staub, H.: Zschr. klin. Med., 93 (1922), S. 123. — Taylor u. McHenry: Canad. Med. Assoc., 61 (1949), S. 518. — Traugott, K.: Klin. Wschr., 1 (1924), S. 892. — Volk u. Lazarus: Amer. J. Dig. Dis., 18 (1951), S. 269. — Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen, Schwabe, Basel, 1952. — Zelman, S.: A.M.A. Arch. Int. Med., 90 (1952), S. 141.

Anschr. d. Verf.: OA-Doz. Dr. med. W. Ries, Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Johannisallee 32.

DK 616.36 - 056.52

Aus der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals St. Gallen (Chefarzt: Dr. med. *T. Wegmann*)

Parotishypertrophie und Dupuytrensche Kontraktur bei Leberzirrhose

von T. WEGMANN

Zusammenfassung: Bei Alkoholikern fällt das gehäufte Vorkommen von bilateralen asymptomatischen Parotishypertrophien auf. Von 50 Patienten mit PH waren 42 Alkoholiker. Den Alkoholkonsum versuchten wir mit dem Äthylindex genauer zu erfassen. Bei der Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion mit der quantitativen fraktionierten Pankreassaftuntersuchung nach *Bartelheimer* konnte in der überwiegenden Mehrzahl eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen werden. Auffallend ist ferner das gehäufte Vorkommen von Diabetikern und Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz. Diskussion der Pathogenese der Pankreasinsuffizienz.

Ebenso beeindruckte uns die Häufigkeit von *Dupuytren*scher Kontraktur bei chronischem Alkoholismus. 78% der Männer einer Serie von 100 Fällen mit *Dupuytren*scher Kontraktur waren Alkoholiker, 32% hatten eine Leberzirrhose und weitere 48% wiesen pathologische Leberfunktionsproben auf. Parotishypertrophie und *Dupuytren*sche Kontraktur kommen oft gemeinsam vor. Ätiologie und Pathogenese der *Dupuytren*schen Kontraktur werden diskutiert. Sowohl *Dupuytren*sche Kontraktur wie auch Parotishypertrophie wurden gehäuft nur bei äthylischen Leberzirrhosen, nicht aber bei Zirrhosen anderer Genese gefunden.

Summary: The frequent occurrence of bilateral asymptomatic parotid hypertrophy is striking in alcoholics. Of 50 patients with PH, 42 were alcoholics. By means of the Ethyl-index, we attempted to get a more accurate picture of the alcohol consumption. By testing the exocrine pancreatic function with the quantitative fractionated examination of the pancreatic juice according to Bartelheimer, an exocrine pancreatic insufficiency could be demonstrated in the greater majority. Furthermore, the frequent presence of diabetics and patients with pathologic glucose tolerance is striking. Discussion of the pathogenesis of pancreatic insufficiency follows.

Likewise we were impressed by the frequency of Dupuytrenic contracture in chronic alcoholism. 78% of the men in a series of 100 cases with Dupuytrenic contracture were alcoholics, 32 had liver cirrhoses, and another 48% showed pathologic liver function tests. Parotid hypertrophy and Dupuytrenic contracture frequently occur simultaneously. Etiology and pathogenesis of Dupuytrenic contracture are discussed. Dupuytrenic contracture as well as parotid hypertrophy were frequently found in alcoholic liver cirrhoses, but not in cirrhoses of another origin.

Résumé: Chez les alcooliques, on est frappé par la fréquence de la manifestation d'hypertrophies parotidiennes asymptomatiques bilatérales. Sur 50 malades présentant une hypertrophie parotidienne, 42 étaient des alcooliques. L'auteur a essayé de préciser la consommation d'alcool au moyen de l'indice d'éthyle. En vérifiant le fonctionnement exocrinien du pancréas au moyen de l'examen quantitatif fractionné du suc pancréatique suivant *Bartelheimer,* il a réussi, dans la grande majorité des cas, à démontrer l'existence d'une insuffisance exocrinienne du pancréas. En outre, vraiment frappante est la fréquence des diabétiques et des malades présentant une tolérance pathologique du glucose. Suit une discussion de la pathogénèse de l'insuffisance pancréatique.

De la même façon l'auteur fut impressionné par la fréquence de la maladie de *Dupuytren* dans les cas d'éthylisme chronique. 78 % des hommes d'une série de 100 cas atteints de la maladie de *Dupuytren* étaient des alcooliques, 32 avaient une cirrhose du foie et autres 48 % présentaient des épreuves fonctionnelles du foie pathologiques. L'hypertrophie parotidienne et la maladie de *Dupuytren* vont souvent de pair. L'étiologie et la pathogénèse de la maladie de *Dupuytren* font l'objet d'une discussion. La maladie de *Dupuytren* aussi bien que l'hypertrophie parotidienne furent souvent trouvées uniquement dans le cas de cirrhoses alcooliques du foie, mais non dans le cas de cirrhoses d'autre génèse.

Die Vielfalt inspektorisch feststellbarer Symptome bei Leberleiden ist bekannt. Ich erinnere nur an die verschiedenartigen Veränderungen im Bereiche der Haut: Palmarerythem, weiße Fleckelung, die besonders auf Kältereiz deutlich wird; der Nägel: halbmondförmige „weiße Nägel"; der Haare: weiblicher Behaarungstyp, Abdominalglatze; der Gefäße: Spinnennävi, ferner an die Gynäkomastie, speziell in Kombination mit einer Testesatrophie (*Sylvestrini-Gorda*-Syndrom). Wir sind überrascht über den hohen Prozentsatz von doppelseitiger Parotishypertrophie und *Dupuytren*scher Kontraktur, die wir bei unseren Leberzirrhotikern antreffen. Bevor ich auf einen Erklärungsversuch für diese Veränderungen eingehe, möchte ich nacheinander zuerst die Parotishypertrophie, dann die *Dupuytren*sche Kontraktur im Rahmen unseres Krankengutes etwas näher analysieren.

Parotishypertrophie

In einer Zeitspanne von 2 Jahren haben wir in unserer Klinik bei 60 Patienten eine deutliche doppelseitige Parotishypertrophie beobachten können, wobei es sich in 40 Fällen

um eine ausgesprochen stark entwickelte Form handelte. Die Angaben betreffend Häufigkeit der Leberzirrhosen mit gleichzeitigem Vorkommen von Parotishypertrophien schwanken je nach Autor. Es handelt sich dabei um leicht erkennbare und palpatorisch zu erfassende indolente, meist diffuse oberflächliche glatte Vergrößerung beider Glandulae parotides. Nur in ausgeprägten Fällen kommt es zur Ausbildung eines sog. Hamstergesichtes.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen Parotisleiden in engerem Sinne, wie Entzündungen, Morbus *Boeck*, leukämische Infiltrationen, ist in der Regel leicht, auch die Ausschließung von Parotistumoren, da dieselben in der Regel einseitig auftreten. Eine doppelseitige Masseterhypertrophie ist palpatorisch mit Sicherheit auszuschließen. Bei Obesen ist gelegentlich die Abgrenzung von hypertrophischen Parotiden palpatorisch recht schwierig, sie kommt erst bei Abmagerung richtig zum Ausdruck.

Wir haben uns nun die Aufgabe gestellt, diese Patienten hinsichtlich **Alkoholkonsum, Leberfunktion, endokriner** und **exokriner Pankreasfunktion** eingehend zu untersuchen. Unter den 50 so untersuchten Patienten waren 45 Männer. Bei allen, außer bei 8 Männern, lag ein deutlicher Alkoholabusus vor. Bei den übrigen, wo der Alkohol nicht eine so wesentliche Rolle spielte, handelte es sich um Diabetiker und in dem einzigen Fall, wo kein Diabetes vorlag, wurde eine Pankreasinsuffizienz festgestellt. Pathologische Glukosebelastungen fanden wir übrigens auch in 15 weiteren Fällen, wobei insgesamt 11 manifeste Diabetiker eruiert werden konnten. Da sich unsere Patienten fast ausschließlich aus der Ostschweiz rekrutieren, ist noch etwas über die Besonderheit des Alkoholkonsums zu erwähnen. Die Bevölkerung trinkt hier im allgemeinen Saft, d. h. unverdünnten, vergorenen Apfelmost oder verdünnten Most überhaupt. Der Alkoholgehalt des Mostes beträgt 4,5%, derjenige des Saftes 7—8%. Es ist erstaunlich, welch große Quantitäten von solchem Most von verschiedenen Teilen der Bevölkerung genossen werden. Erwartungsgemäß treten bei solchen Mosttrinkern recht häufig Gastritiden auf, die zu morgendlichen Beschwerden bei nüchternem Magen führen. Die beste Abhilfe dagegen ist bekanntlich morgens in den nüchternen Magen ein Gläschen Obstbranntwein. Bier und Wein wird in diesen Gegenden von der ärmeren Bevölkerung relativ wenig genossen.

Es hat sich bewährt, die anamnestischen Angaben nach dem Äthylindex zu präzisieren, eine Methode, die sich vor allem in Frankreich zur Bestimmung des Genusses, resp. Mißbrauches alkoholischer Getränke eingebürgert hat. Dabei gibt man mit der ersten Zahl die durchschnittliche Quantität Alkohol pro Tag an und mit der zweiten Zahl die Jahre des Konsums. Beträgt der Äthylindex (ÄI) z. B. 60/20, so heißt das, daß der Explorand während 20 Jahren täglich 60 ccm Alkohol konsumiert hat. Etwas vereinfacht rechnet man:

	Vol. % Alkohol	Alkohol
1 Liter Wein	10	100 ccm
1 Liter Saft	6	60 ccm
1 Flasche Bier	4	30 ccm
1 Schnaps	50	15 ccm
1 Apéritif	20	10 ccm

Es handelt sich dabei um Mittelwerte. In unseren Gegenden schwankt vor allem der Alkoholgehalt des Saftes. „Guter" hausgemachter Saft hat 7—8% Alkohol, verdünnter Saft in den Wirtschaften nur 4,5%.

Bei der Anamnese von Alkoholikern sollten auch die Eßgewohnheiten notiert werden, vor allem, ob der Patient einmal oder zweimal täglich Fleisch ißt und ob er zu den Zwischenmahlzeiten Eiweiß in Form von Fleisch oder Käse konsumiert. Wichtig für die Entstehung der Zirrhose scheint das Verhältnis Alkoholkonsum : Eiweißkonsum zu sein. So entsteht bei einem Alkoholkonsum von 160 ccm pro die sicher eine Zirrhose, bei 80—160 ccm, vor allem bei einer Eiweißunterernährung und unter 80 ccm, praktisch nie eine Zirrhose.

Die Prüfung der Leberschädigung mit der Bromsulphaleinretention ergibt keine eindeutigen Funktionsausfälle, finden wir doch in 5 von 30 Fällen eine normale Bromsulphaleinretention. Zusätzlich ausgeführte Leberbiopsien konnten jedoch auch in diesen Fällen eine Veränderung des histologischen Bildes im Sinne einer Zirrhose ergeben.

Zur **Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion** wurde die *Bartelheimer*sche Pankreassonde angewandt. Wir sind zum Schluß gekommen, daß die *Bartelheimer*sche Sonde für die Diagnose der chronischen Pankreasinsuffizienz als eine der weniger angewandten Methoden am ehesten brauchbare Resultate liefert.

Es wird dabei eine speziell konstruierte Duodenalsonde verwendet, die als besondere Merkmale je einen Gummiballen an der Sondenspitze und ca. 15 cm aboral aufweist. Diese Ballone sind bei richtiger Sondenlage unabhängig voneinander mit 30 bis 45 ccm Luft aufzublasen, um das Duodenum gegen den Magen hin und gegen den oberen Dünndarm abzuschließen. Die Sonde liegt dann richtig, wenn der obere Ballon im Bulbus duodeni ist und den Abfluß von Magensaft ins Duodenum verhindert. Zwischen den beiden Ballonen weist die Sonde mehrere Löcher auf, die das Absaugen oder das Abfließen des Pankreas- und Gallensekretes erlauben. Das abfließende Duodenalsekret (Pankreas- und Gallensekret) wird aufgefangen in Portionen, die Menge, der Gehalt an Pankreasfermenten, das pH, event. das Bilirubin und die Bikarbonate bestimmt. In Abweichung von der Methode nach *Bartelheimer* führen wir diese Bestimmungen nicht in 10-Minuten-Portionen, sondern in 20-Minuten-Portionen durch, wobei die ganze Untersuchung zwei Stunden in Anspruch nimmt. Nach der 3. Portion (also nach 1 Stunde) werden durch die Sonde 3 ccm Äther gegeben, der als Reiz vor allem die Fermentproduktion anregt. Nach Ätherreiz werden noch drei 20-Minuten-Portionen aufgefangen. Wie bei den Untersuchungen von *Bartelheimer* hat sich auch bei uns ergeben, daß in fast allen Fällen nach Ätherreiz die Gallensekretion sehr stark zurückgeht. Wir haben aus technischen Gründen darauf verzichtet, das Bilirubin zu bestimmen. Da nach allgemeiner Erfahrung die Bikarbonatproduktion parallel zur Sekretmenge geht, haben wir auch zur Vereinfachung der Methode auf die Bestimmung der Bikarbonate verzichtet.

Bei der **Analyse der Resultate** sind folgende Kriterien zu berücksichtigen: Höhe der Fermentkonzentration in den einzelnen Portionen, Sekretmenge und Verhalten der Konzentrationen und der Sekretmenge nach Ätherreiz. Faßt man diese Untersuchungen zusammen, ergeben sich folgende Schlußfolgerungen: bei 11 untersuchten Patienten mit Parotishypertrophie fanden sich bei der Pankreassondierung neunmal Zeichen einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz. Der Grad der Insuffizienz variiert von leichten Formen mit niedrigen Lipasewerten oder deutlichem Absinken der Lipase nach Ätherreiz bis zu massiver Insuffizienz mit sehr niedrigen Fermentwerten an Lipase, Trypsin und Diastase. Addiert man zu diesen, mit der Sonde verifizierten Fällen einer Pankreasinsuffizienz, noch die 3 Fälle mit pathologischer Stuhlausnützung, so sind es insgesamt 12 Fälle. Diese Zahl läßt einen kausalen Zusammenhang zwischen Pankreasinsuffizienz und Parotishypertrophie vermuten. Auch die Tatsache, daß 12 Fälle von manifestem oder latentem Diabetes in unserem Krankengut vorhanden sind, könnte mit Vorsicht ebenfalls als Argument für die Entstehung einer Parotishypertrophie verwertet werden.

Die Vergrößerung der Parotis wurde in der Literatur erstmals mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus von *Flaum* im Jahre 1932 in Zusammenhang gebracht. Er fand in 27 Fällen von Parotisschwellungen 16mal einen manifesten und 11mal einen latenten Diabetes. Auch *Gigon* wies zu jener Zeit auf die Hyperplasie der Parotiden bei der Fettsucht von Alkoholikern, bei schwerer Unterernährung und bei innersekretorischen Affektionen (Diabetes, Myxödem und *Cushing*) hin. Die Autoren jener Zeit stellen sich die Frage, ob den Speicheldrüsen nicht eine innersekretorische Funktion, vor allem für den Zuckerstoffwechsel, zukomme?

Die meisten Mitteilungen über asymptomatische Schwellung der Parotis stammen aus Gebieten mit endemischer Unterernährung. *Sandwith* beschrieb im Jahre 1905 Parotisschwellungen bei armer landwirtschaftlicher Bevölkerung in Ägypten und im Jahre 1911 *Fontoynont* bei Bewohnern des Hochplateaus von Madagaskar, die sich hauptsächlich mit Kartoffeln und Reis ernährten *(Mangy)*. *Kenaway* in Ägypten, *Gillman* und andere haben dieses Phänomen auch bei unterernährten Afrikanern beschrieben. *Davies* beobachtete es während der Rekonvaleszenz von Kwaschiorkor. Ferner sind Beispiele bekannt unter Gefangenen und Konzentrationslagerinsassen. *Sand* fand in 12% von 165 amerikanischen Indianern im Spital und in 3,5% von Irren diese Veränderungen. *Wolfe u. Mitarb.*, die in Boston 16 Patienten mit Parotishypertrophie beobachten konnten, haben in keinem ihrer sezierten Fälle eine Pankreasveränderung aufdecken können. Alle, außer einem Patienten, waren chronische Alkoholiker.

Parotin. Es ist das Verdienst des Japaners *Ogata*, nachgewiesen zu haben, daß die Speicheldrüsen ein Hormon sezernieren, das er als Parotin bezeichnete. Parotinmangel führt zu mesenchymalen Veränderungen. So entstehen nach Exstirpation der Speicheldrüsen pathologische Veränderungen des Knorpels (Chondromatose der Tiere). Auch die Chondrodystrophia foetalis oder *Kashin-Bek*sche Krankheit (Osteoarthritis deformans endemica. Endemisch in Rußland, China und Korea, mit afebrilen Polyepiphysitiden einhergehenden deformierenden Polyarthrosen). Arthritis deformans und Spondylarthritis deformans können auf Parotinmangel zurückgeführt werden. In einer Übersicht neuesten Datums über die *Kashin-Bek*sche Krankheit ist der Parotinmangel als ätiologischer Faktor dieser Affektion überhaupt nicht erwähnt *(Camus)*.

Nach unseren Befunden spielt der chronische Alkoholismus für das Entstehen der Parotishypertrophie eine wesentliche Rolle, und zwar am ehesten durch eine Pankreasschädigung. Ob dabei der Pankreasschaden die primäre Noxe darstellt und erst sekundär der Leberschaden hinzutritt, können wir nicht mit Sicherheit entscheiden. Jedenfalls resultiert im Tierversuch nach Pankreatektomie oder nach Anlegen einer Pankreasfistel eine Verfettung und eine Zirrhose der Leber (*Stinzen* u. a.). Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß die symmetrische Parotishypertrophie als Versuch einer Kompensation bei chronischer Pankreasinsuffizienz angesehen werden kann. Als Ursache der Pankreasinsuffizienz kamen bei unseren Fällen 2 Möglichkeiten in Betracht, nämlich 1. die chronische Pankreatitis mit sekundärer Fibrose und Untergang von Drüsengewebe und 2. die Pankreasschädigung durch exogene Noxen, wobei dem chronischen Alkoholabusus das Primat zukommt.

Dupuytrensche Kontraktur

Baron Guillaume Dupuytren beschrieb im Jahre 1832 zum erstenmal die nach ihm benannte Kontraktur der Aponeurosis palmarum. Der erste von ihm operierte Patient war ein Weinhändler. Bei späteren Untersuchungsreihen von *Lund* u. *Graubard* stellte sich heraus, daß besonders Brauereiarbeiter eine *Dupuytren*sche Kontraktur aufweisen. Die Theorie der fortgesetzten Traumatisierung wurde dann aber allgemein verlassen, indem es scheint, daß nicht die Behälter, die in die Hände genommen werden, wichtig sind, sondern eher deren Inhalt. Immer wieder erscheinen ferner Mitteilungen, wonach durch hohe Dosen von Vitamin E eine *Dupuytren*sche Kontraktur gebessert werden kann. In der Literatur werden aber die verschiedensten anderen ätiologischen Faktoren diskutiert: kongenitale Faktoren (via Sesamoide, Wucherung von persistierendem Bindegewebe der Musculi flexores breves, hereditäre Disposition, familiäres Auftreten). Neurogene Ursachen: chronischer Reizzustand, Rükkenmarkskrankheiten, zerebrale „Sympathosen." Endokrine Störungen? Chronische Intoxikationen (Alkoholismus, Saturnismus). Infektiös-toxische Ätiologie (chronische Infektionskrankheiten, örtliche pyogene Wundinfektion). Konstitutionelle und diathetische Faktoren (Rheumatismus im engeren und weiteren Sinne, Gicht, Diabetes mellitus, fibroplastische Diathese). Andere Ursachen: (Alter, Arteriosklerose, Leberzirrhose, Pellagra, Barbiturate, Vitaminmangel).

Uns ist aufgefallen, daß man bei chronischen Alkoholikern vor allem mit Leberzirrhose *Dupuytren*sche Kontrakturen viel häufiger sieht als bei anderen Patienten. Ähnliche Resultate wurden auch von den Forschern um *Wolfe* in Boston gewonnen. Das durchschnittliche Vorkommen der *Dupuytren*schen Kontraktur beträgt nach der Literatur 1—14%. Die Zahlen unterliegen einer erheblichen Schwankung, weil die Frühstadien der Krankheit im allgemeinen nicht erfaßt werden. Das Stadium I äußert sich durch eine diffuse Verdickung (Hyperplasie) der Palmaraponeurose und ist nur palpatorisch, kaum inspektorisch festzustellen. Im Stadium II finden sich Knoten in der diffus verdickten Palmaraponeurose oft mit trichterförmiger Einziehung der Haut durch Verwachsung mit Retraktion. Das Stadium III äußert sich durch eine echte Kontraktur mit Streckhemmung von Fingergelenken.

Histologisch findet man folgende Veränderungen: Verdickung und Hyalinisierung der Fibrillen der Palmaraponeurose. Verlust der Querstreifen der Fibrillen. Aktive Proliferation von Fibroblasten in der Faszienschicht, entzündliche Infiltrate sehr selten, fibröser Ersatz des umliegenden Fettgewebes. Die histologischen Befunde erlauben ebenfalls keine pathogenetischen Rückschlüsse (Fibromtheorie, Reaktion auf Mikrotraumen, Reparation als Reaktion auf primär-degenerative Veränderungen).

Die Berufseinflüsse sind bei der *Dupuytren*schen Kontraktur als gering zu bewerten. Dies sollen die folgenden Zahlen belegen:

Im Jahre 1912 untersuchte *Colis* 1360 Spinnereiarbeiter und fand in 13,1% *Dupuytren*sche Kontraktur, *Black* im Jahre 1925 fand an einer größeren Serie von jüngeren Männern 1,7%, *Smith u. Masters* untersuchten im Jahre 1939 Schwerarbeiter in dieser Hinsicht und fanden 1,1% *Dupuytren*sche Kontrakturen. Nach einer Untersuchung von *Herzog* aus dem Jahre 1951 sind bei 1000 Stahlarbeitern 2,4%, bei 1000 Bergarbeitern 2,2% und auf 1000 Angestellte 1,9% *Dupuytren*sche Kontrakturen vorhanden. Berücksichtigt man in dieser Zusammenstellung nur die über 40j. Männer, so erhöhen sich die Zahlen wie folgt: 4,3, resp. 4,6, resp. 3,5% für die entsprechenden Gruppen. Eine Untersuchungsserie von *Niederland* im Jahre 1933 ergab folgende Zahlen: 17% bei Schwerarbeitern über 40 Jahren, 4,7% bei Männern über 40 Jahren mit leichten Arbeiten und 0,9% bei Männern über 40 Jahren mit ganz leichter manueller Arbeit.

Auf Grund *unserer* Untersuchungen sind wir zu folgenden Schlüssen gekommen: Das Verhältnis von Männern zu Frauen mit *Dupuytren*scher Kontraktur beträgt 41:15. In 80% beobachtet man ein doppelseitiges Vorkommen. Chronischer Alkoholismus fand sich bei den Männern in 78%, bei den Frauen nur in 13%. Pathologische Leberfunktionen waren in 48% vorhanden, wobei 32% eine Leberzirrhose aufwiesen. Schwerer Leberschaden ohne Alkoholismus fand sich in 5,4%. Ähnlich sind die Zahlen von *Wolfe u. Mitarb.*, der bei 66% seiner männlichen Leberzirrhotiker eine *Dupuytren*sche Kontraktur fand, bei 27% von Alkoholikern ohne Zirrhose und bei den Kontrollfällen nur in 12%.

Es ist auffallend, wie häufig wir bei der klinischen Visite in Männersälen doppelseitigen Parotishypertrophien und *Dupuytren*schen Kontrakturen verschiedener Stadien begegnen. Bei den meisten Individuen handelt es sich um über 50jährige Männer mit einem ganz erheblichen Alkoholismus. Man wäre geneigt, diese beiden Symptome ätiologisch mit der gleichen Noxe in einen kausalen Zusammenhang zu bringen. An Hypothesen fehlt es nicht und wenn man nicht weiter kommt, war man früher gerne bereit, das Endokrinium zu beschuldigen. Bei der zentralen Stellung der Leber beim Abbau, resp. bei der Inaktivierung der Hormone, wäre zu erwarten, daß man in einem gewissen Prozentsatz endokrine Störungen findet. Besonders bekannt geworden sind ja die Veränderungen der Sexualdrüsen bei Lebererkrankungen. Anderseits sind auch die Leberfunktionsstörungen bei Diabetes mellitus und Dysthyreosen hinreichend bekannt. Während wir für die Parotishypertrophie eine Pankreasinsuffizienz nachweisen konnten, gelang es uns nicht, für die *Dupuytren*sche Kontraktur eine gemeinsame Basis zu finden. Wir müssen uns deshalb vorläufig mit der Tatsache begnügen, daß *Dupuytren*sche Kontrakturen bei Alkoholikern häufiger vorkommen als bei der übrigen Bevölkerung. Damit ist noch nichts über die Ursache ausgesagt. Handelt es sich möglicherweise um den gleichen fibrosierenden Prozeß, der einerseits die Leber und anderseits die Palmaraponeurose betrifft? Gegen eine solche Vorstellung spricht allerdings der Umstand, daß eine fibroplastische Diathese, wie z. B. Keloidbildung oder eine Induratio penis plastica bei dieser Affektion nicht vermehrt vorkommt. Bei der ätiologischen Vielfalt, die zur *Dupuytren*schen Kontraktur führt, ist es heute noch nicht möglich, diese Frage klar zu entscheiden. Als gesichert darf lediglich gelten, daß sowohl Parotishypertrophie als auch *Dupuytren*sche Kontraktur gehäuft nur bei Alkoholikern, vor allem mit Leberzirrhose, niemals aber bei Zirrhosen anderer Genese gehäuft auftreten.

Schrifttum: Herzog, E. G.: Lancet (1951), 1, S. 1305. — Wegmann, T. u. Sollberger, W.: Schweiz. med. Wschr. (1960), im Druck. — Wolfe, S. J., Summerskill, H. J. u. Davidson, Charles S.: New Engl. J. Med., 255 (1956), S. 559.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. T. Wegmann, Medizinische Klinik, Kantonsspital, St. Gallen.

DK 616.36 - 004 : 616.316.5 - 007.61 : 616.757 - 007.681

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Emmrich*)

Die Paragonimus westermani (ringeri)-Infektion des Menschen

(Haemoptysis parasitaria endemica) — II. Therapie und Prophylaxe

von W. GRANZ

Zusammenfassung: Da der bindegewebig umkapselte Paragonimus auf dem Blutweg therapeutisch schwer angreifbar ist, die pulmonalen Zysten aber mit dem Bronchialsystem kommunizieren, wurde der Versuch unternommen, vermizide Substanzen, in Aerosolform ausreichend konzentriert, an die Parasiten heranzubringen. Als geeignetes Mittel zur Langzeit-Spray-Behandlung erwies sich 5%ige Resochinlösung (täglich 5 ccm, 2 Wochen bis 9 Monate lang). Von 5 derartig behandelten Lungenparagonimiasispatienten konnten 4 klinisch und parasitologisch geheilt werden (Nachuntersuchungen 1—3½ Jahre lang). Resochin greift primär am Genitalapparat des Lungenegels an und übt erst einige Zeit nach der Sterilisierung des Parasiten einen echten vermiziden Effekt aus, weshalb die Therapie nach Einstellung der Eiproduktion des Erregers noch einige Wochen bis Monate lang unter röntgenologischen Verlaufskontrollen sekurativ fortgesetzt werden muß. Die verschiedenen Wirkungsphasen der Resochinapplikation werden im einzelnen dargestellt. Fragen der Prophylaxe sowie die in endemischen Gebieten erforderlichen allgemeinen Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Paragonimiasis (Distomatosis pulmonalis, Haemoptysis parasitaria endemica, oriental lung fluke disease) werden besprochen.

Summary: Paragonism encapsulated by connective tissue is difficult to attack therapeutically from the circulation. Since, however, pulmonal cysts communicate with the bronchial system, the attempt was made, to use vermicidal substances sufficiently concentrated in the form of Aerosol, against the parasites. 5% Resochin-solution (5 cc. daily, for 2 weeks to 9 months) proved a suitable preparation for long-term spray treatment. Of 5 patients with lungparagonimiasis treated in this way, 4 could be healed both clinically and parasitologically (1—3½ year follow-up). Resochin attacks the lung-leech primarily on the genital apparatus, and does not have a true vermicidal effect until some time after the sterilization of the parasite. For this reason, therapy with roentgenologic control must be continued for several weeks to months after discontinuation of the egg production of the causative agent. The various effect phases of Resochin administration are demonstrated in detail. Problems of prophylaxis as well as the general measures for control of paragonimiasis (Distomatosis pulmonalis, haemoptysis parasitaria endemica, oriental lung fluke disease) necessary in endemic areas are discussed.

Résumé: Etant donné que le paragonime encapsulé dans le tissu conjontif est difficilement accessible thérapeutiquement par voie sanguine, mais que les kystes pulmonaires communiquent avec le système bronchique, on a tenté de mettre des substances vermicides, suffisamment concentrées sous forme d'aérosols, au contact des parasites. Une solution de résochine à 5 % s'est avérée comme le remède adéquat pour le traitement prolongé par aérosol (5 cc. par jour pendant une période allant de 2 semaines à 9 mois). Sur 5 malades souffrant de distomiase pulmonaire ainsi traités, 4 purent être guéris cliniquement et parasitologiquement (contrôles pendant de 1 à 3 ans 1/2). La résochine s'attaque en premier lieu à l'appareil génital du paragonimus Westermani et exerce au bout d'un certain temps seulement après la stérilisation du parasite une action vermicide authentique, d'où, une fois arrêtée la production d'œufs par le parasite, la nécessité par mesure de sécurité de continuer la thérapeutique quelques semaines encore et jusqu'à des mois sous contrôle radiologique de l'évolution. Les diverses phases d'action de l'application de la résochine font l'objet d'un exposé détaillé. L'auteur traite des questions de prophylaxie de même que des mesures générales nécessitées dans les régions endémiques pour combattre la distomiase pulmonaire (Distomatosis pulmonalis, Haemoptysis parasitaria endemica, oriental lung fluke disease).

Die Behandlung der Paragonimiasis stellt bis heute ein Problem dar, dessen optimale Lösung noch nicht gelungen ist. Die erhebliche Therapieresistenz der „Haemoptysis parasitaria" erklärt sich — abgesehen von dem bisherigen Fehlen eines spezifisch wirksamen Chemotherapeutikums — aus den bekannten pathogenetischen Besonderheiten der Paragonimus-Infektion, in deren Mittelpunkt die Enzystierung des Erregers in der Lunge unter Bildung derbwandiger Bindegewebskapseln steht. Da die fibrösen Kapselwände praktisch keine Kapillaren enthalten, sind die Erfolgsaussichten jeder die toxische Grenzdosis des menschlichen Organismus respektierenden oralen und parenteralen Therapie von vornherein nur äußerst gering, denn es gelingt in der Regel nicht, die vermiziden Substanzen auf dem Blutweg in wirksamer Konzentration an die Parasiten heranzubringen.

Lange Zeit galt die von *Jokogawa u. a.* (17) 1940 angegebene kombinierte Emetin-Sulfonamid-Behandlung als die erfolgversprechendste Methode, jedoch ist auch damit nach unseren eigenen, mit zahlreichen Literaturangaben übereinstimmenden Erfahrungen keine parasitologische Heilung zu erzielen. Durch wiederholte 10—17-Tage-Kuren mit jeweils 12—23,5 ccm einer 4%igen Emetinlösung, kombiniert mit 60 g Supronal oder Prontosil, ist zwar eine vorübergehende Schädigung der Parasiten mit Verminderung oder zeitweiliger Einstellung der Eiproduktion zu erreichen, eine bleibende Eifreiheit des Sputums und wesentliche Rückbildung der Lungenveränderungen ist aber kaum zu beobachten. Der Wert des Verfahrens wird dabei noch erheblich durch die hohe Toxizität des als Protoplasmagift wirkenden Emetins beeinträchtigt. Die Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Anorexie, Leibschmerzen, Müdigkeit, starke Blutdrucksenkungen, Myokardschädigungen) zwingen oft zu einem vorzeitigen Absetzen des Mittels, sofern es nicht überhaupt, wie z. B. bei allen Herzerkrankungen, kontraindiziert ist.

Noch weit geringere Erfolge als nach Emetin waren bei therapeutischen Versuchen mit Filicin, organischen Antimonverbindungen, Arsenbenzolen, Mirazil D, Nilodin, Gentianaviolettlösungen und verschiedenen anderen Farbstoffen zu beobachten (3, 16).

Wesentlich hoffnungsvoller als alle vorangegangenen Versuche war die 1954 von *Chung u. Mitarb.* (6, 7) in China angegebene Chloroquin-Behandlung. Das dem Atebrin verwandte Chinolinderivat, das in Deutschland unter der Bezeichnung Resochin als Antimalariamittel und neuerdings auch als Antirheumatikum bekannt ist, stellt chemisch ein 7-Chlor-4-(4'-diaethylamino-1'-methylbutylamino)-chinolindiphosphat dar. Die chinesischen Autoren konnten damit gute Erfolge erzielen, wozu sie allerdings sehr hohe Dosen und sehr lange Behandlungszeiten benötigten (26,84—85,75 g Chloroquin-Base, entsprechend 1,10—2,63 g der Substanz pro kg Körpergewicht in 2—8 Monaten). Das Chloroquindiphosphat wurde teils per os, teils intramuskulär angewandt. Die von *Chung u. a.* berichteten Ergebnisse einerseits, die ungewöhnlich langen Behandlungszeiten andererseits veranlaßten uns, nach einer geeigneteren Applikationsart des Mittels zu suchen.

Die Resochin-Aerosol-Therapie der Lungenparagonimiasis*)

Ausgehend von der Überlegung, daß die Paragonimuszysten meist in direkter Verbindung mit Verzweigungen des Bronchialbaumes stehen, hielten wir einen Versuch, die Parasiten auf aerogenem Wege durch Inhalation feinster Medikamentennebel in ausreichender Konzentration zu treffen, für berechtigt (10). Nach verschiedenen Vorversuchen mit anderen Mitteln erwies sich uns das Resochin als besonders geeignetes Aerosol-Therapeutikum, da es keinen Reiz auf die

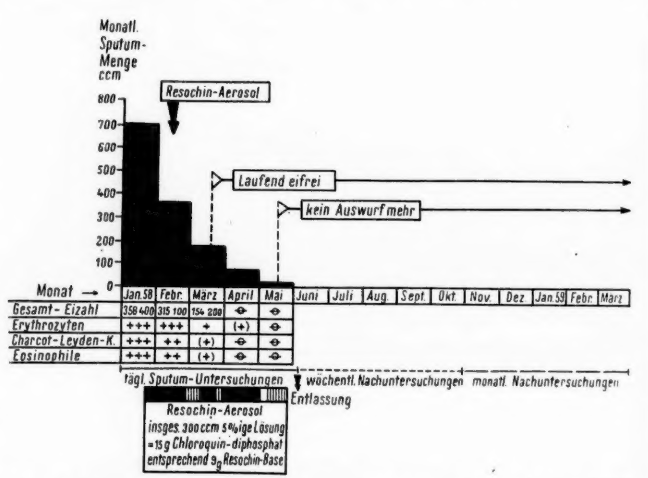


Abb. 1: Einfluß der Resochin-Aerosol-Applikation auf Sputum- und Eiproduktion (Pat. *Tschä, Sung Nam*).

Schleimhäute der Luftwege ausübt und die Gefahr toxischer Nebenwirkungen auch bei längerer Anwendung sehr gering ist. Resochin reichert sich in hoher Konzentration in inneren Organen, besonders in Leber, Milz, Lungen und Nieren, an, besitzt eine besondere Affinität zum Bindegewebe und wurde außer bei Paragonimiasis bereits bei verschiedenen anderen Trematodenerkrankungen, z. B. bei Fasciola-hepatica- (2), Opisthorchis-felineus- (13) und Clonorchis-sinensis-Infektionen (8) mit wechselndem Erfolg angewandt.

Wir führten die Resochin-Aerosol-Therapie bisher bei 5 aus Korea eingeschleppten Paragonimiasisfällen durch, von denen 4 klinisch und parasitologisch geheilt werden konnten. Alle Fälle wiesen eine charakteristische Symptomatik mit chronisch rezidivierenden Hämoptysen, reichlicher Paragonimuseiausscheidung im Sputum und den bekannten zystisch-infiltrativen Lungenveränderungen auf. 4 von den 5 Patienten waren bereits mehrfach mit anderen Mitteln (Emetin, Sulfonamiden, Fuadin) erfolglos vorbehandelt worden. Für die Inhalationen verwandten wir eine 5%ige Resochinlösung in steigender Do-

*) Nach einem Vortrag a. d. II. Int. Kongr. f. Infektionspathologie, Mailand, 10. 5. 1959.

sierung bis durchschnittlich 5 ccm, entsprechend 0,15 g Chloroquin-Base pro die. Die erforderliche Gesamtbehandlungsdauer (mit kurzen Intervallen) war individuell außerordentlich verschieden und bewegte sich zwischen 14 Tagen und 9 Monaten, die Gesamtdosis zwischen 1,3 und 28,5 g Resochin-Base. Die Zeitdauer bis zur bleibenden Eifreiheit von Sputum, Stuhl und Magensaft betrug minimal 8 Tage und maximal 6 Monate, wonach die Spraybehandlung als Sekurativmaßnahme je nach der Schwere des Falles noch eine verschieden lange Zeit fortgesetzt wurde (s. Tab. 1).

Tabelle 1

Resochin- (Aerosol-) Dosierung und Behandlungsdauer bei 5 Lungenparagonimiasisfällen

Fall-Nr.	Gesamtdosis des als Aerosol verabreichten Resochins		Behandlungstage	
	5%ige Lösung ccm	Chloroquin-Base g	insgesamt	bis zur bleibenden Eifreiheit von Sputum, Stuhl u. Magensaft
1	44	1,3	14	8
2	300	9,0	64	35
3	547	16,4	116	89
4	950	28,5	273	180
5	80	2,4	21	Weiterhin Eiausscheidung (vermindert)

Tab. 1 zeigt schematisch den Behandlungsablauf bei einem unserer Patienten: Kurz nach Beginn der Inhalationen nahmen Sputummenge und Eiausscheidung, die wir täglich exakt bestimmen, kontinuierlich ab. Gleichzeitig verminderte sich der Gehalt des Sputums an Erythrozyten, *Charcot-Leyden*schen Kristallen und eosinophilen Zellen, die bald ganz verschwanden. Von der 7. Behandlungswoche ab schied der Patient keine Eier mehr aus und ist bei laufenden Nachuntersuchungen über ein Jahr lang (bis zu seiner Rückkehr nach Korea) eifrei geblieben. Auch alle übrigen Krankheitserscheinungen und die röntgenologischen Lungenveränderungen haben sich völlig zurückgebildet.

Daß bei einem negativ gewordenen Sputumbefund Skepsis angebracht ist und noch nach Monaten Rezidive zu befürchten sind, lehrt der folgende Fall, der mit mehreren Emetin-Sulfonamid-Kuren und Fuadin-Injektionen intensiv vorbehandelt wurde (s. Abb. 2).

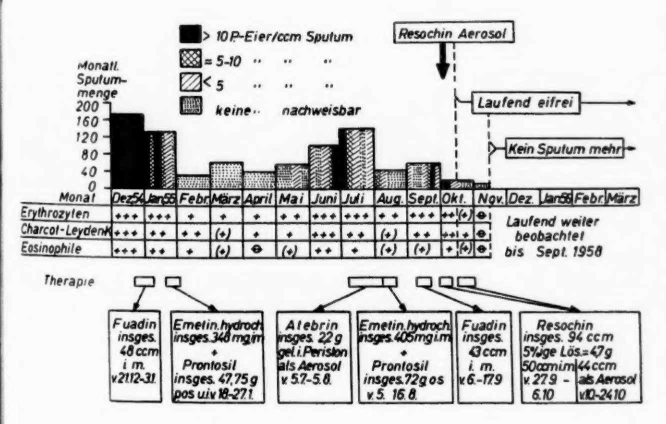


Abb. 2: Therapeutischer Einfluß auf Sputum- u. Eiproduktion (v. Dez. 1954 — Sept. 1958).

Sputum- und Eiproduktion waren hier von Anfang an nur relativ gering. Nach der ersten Emetin-Prontosil-Kur blieb das Sputum zunächst 4 Monate lang eifrei und wurde dann erneut positiv. Fuadin übte keinen nennenswerten Effekt aus. Auch nach der zweiten Emetin-Prontosil-Behandlung war nur eine vorübergehende Eifreiheit des Sputums zu beobachten. Erst nach der Resochin-Aerosol-Applikation, die durch Resochin-Injektionen unterstützt wurde, versiegte die Eiproduktion endgültig, und der Pat. blieb während einer Beobachtungszeit von weiteren 3 Jahren (regelmäßige Nachuntersuchungen alle 4 Wochen) ohne Rezidiv.

Es zeigt sich also, daß auch bei Normalisierung aller faßbaren klinischen Befunde eine p a r a s i t o l o g i s c h e H e i l u n g — soweit diese überhaupt klinisch feststellbar ist — erst dann erwartet werden kann, wenn bei laufenden Kontrollen Sputum, Stuhl und Magensaft m i n d e s t e n s e i n h a l b e s J a h r l a n g eifrei bleiben.

Diesem Kriterium hielten auch unsere beiden anderen Fälle stand, die nach der Resochinbehandlung bisher 1¼ bzw. 2 Jahre lang klinisch und parasitologisch symptomfrei blieben. Lediglich bei einem Patienten, bei dem die Therapie wegen Rückkehr nach Korea vorzeitig abgebrochen werden mußte, konnten wir noch keinen vollen Erfolg erzielen, obwohl auch in diesem Falle die Eiausscheidung schon deutlich abgenommen hatte.

Bereits eine Verminderung der Eiproduktion des Parasiten kann — abgesehen von der epidemiologischen Bedeutung in verseuchten Gebieten — insofern als ein gewisser Teilerfolg gewertet werden, als damit die Gefahr embolischer Verschleppungen und entzündlicher Gewebsreaktionen durch die Eier herabgesetzt wird. Andererseits muß man sich aber auch darüber im klaren sein, daß selbst die völlige Vernichtung der Erreger n i c h t in jedem Falle einer H e i l u n g gleichzusetzen ist, da bereits irreversible anatomische Veränderungen, wie ausgedehnte Lungenfibrosen oder Verschwartungen, vorhanden sein können. Weiter ist eine Abszedierung der Lungenzysten nach Absterben der Parasiten möglich. In der Regel — wie auch bei unseren Fällen — heilen aber die Lungenherde nach dem Tode der Würmer innerhalb von Monaten narbig aus und verkalken teilweise oder können günstigstenfalls ohne erkennbare Reste verschwinden.

Besondere Beachtung verdient die gute V e r t r ä g l i c h k e i t des Resochins. Trotz monatelanger Anwendung sahen wir bei keinem unserer Fälle irgendwelche nennenswerten toxischen Nebenwirkungen, wie sie als Ausnahmen von der Regel in Form von Pruritus, Dermatitiden, Nausea, Kopfschmerzen und Schlafstörungen nach hochdosierter, langzeitiger Chloroquinanwendung gelegentlich beschrieben wurden (1). Zur Vermeidung von Magenbeschwerden sollte man das Medikament stets n a c h den Mahlzeiten verabreichen. Einer unserer Fälle klagte vorübergehend über Flimmern vor den Augen; die ophthalmologische Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund, insbesondere keinen Anhalt für eine Akkomodationsbeeinträchtigung. Die Sehstörungen verschwanden nach einer kurzen Behandlungspause und traten nach Wiederaufnahme der Resochinapplikation in etwas reduzierter Dosis nicht erneut auf. Besonders achteten wir bei allen unseren Patienten auf die Funktion der Leber als desjenigen Organs, in dem das Resochin in höchster Konzentration abgelagert wird. Die laufenden klinischen und blutchemischen Untersuchungen (Serumeisengehalt im Belastungsversuch, Serumlabilitätsproben, Elektrophorese etc.) ergaben keinen Anhalt für das Vorliegen resochinbedingter toxischer Leberparenchymschädigungen.

Über den **Wirkungsmechanismus** des Resochins bei Paragonimiasis besitzen wir noch keine exakte Kenntnis. Alle unsere Fälle zeigten aber unter der Resochinbehandlung einen weitgehend übereinstimmenden, fast gesetzmäßig erscheinenden Ablauf, der zu gewissen Rückschlüssen über die Angriffsweise des Medikaments an dem Parasiten berechtigt.

Im allgemeinen ließen sich 5—6 verschiedene Wirkungsphasen mehr oder weniger deutlich unterscheiden: Nach Behandlungsbeginn beobachteten wir zunächst einige Tage lang bis zu 6 Wochen eine z. T. erhebliche Steigerung der Eiausscheidung (P r o v o k a t i o n s -

p h a s e), nach deren Maximum ein steiler Abfall bis unter die Ausgangswerte erfolgte (Erschöpfungsreaktion?). Die weitere, quantitative Reduktion der Eiproduktion ging dann nur relativ verzögert vonstatten, wobei die Eier morphologisch noch unverändert waren (I n v o l u t i o n s p h a s e). In der Folgezeit wiesen die Eier aber dann in zunehmendem Maße auch qualitative Veränderungen auf (Rupturen seitlich oder am Deckel; atypische, verklumpte und verwaschene bis völlig aufgehobene Innenstruktur; starke Abblassung der vorher goldgelben Farbtönung), die sich in ihrer Art von artefiziellen Läsionen deutlich unterschieden und die wir als Degenerationserscheinungen deuten mußten, wofür auch das Negativwerden der Mirazidienschlüpfversuche zu diesem Zeitpunkt sprach (D e g e n e r a t i o n s p h a s e). Schließlich kam es zu einem völligen Einstellen der Eiproduktion bei zunächst noch unveränderten Röntgenbefunden (S t e r i l i s a t i o n s p h a s e). Erst Wochen bis Monate später bildeten sich dann auch die Infiltrate im Röntgenbild allmählich unter vorübergehender Aufhellung (R e s o r p t i o n s p h a s e) und schließlich zunehmender Schrumpfung völlig oder bis auf geringe fibröse Reste und kleine Kalkherde zurück (R e p a r a t i o n s p h a s e).

Auf Grund dieser Beobachtungen möchten wir annehmen, daß das Resochin primär am G e n i t a l a p p a r a t des Paragonimus angreift und nach einer initialen Provokation über zunehmende Störungen generativer Funktionen allmählich zur Sterilisierung des Wurmes führt. Erst nach weiterer wochenbis monatelanger Einwirkung auf den vorgeschädigten Erreger übt die Substanz dann einen echten vermiziden Effekt aus, und es kommt zum Absterben und zur Autolyse des Parasiten in der Zyste mit anschließender narbiger Reparation.

Voraussetzung für den Erfolg der Resochin-Aerosol-Applikation ist eine l a n g z e i t i g e, sich unter Umständen über mehrere Monate erstreckende, gegebenenfalls mit oralen Resochin-Gaben kombinierte Behandlung. Die therapeutischen Resultate sind natürlich individuell sehr verschieden und abhängig von der Infektionsstärke, von der Anzahl und topografischen Lage der Zysten und ihrer Kommunikation mit dem Bronchialsystem. Bei der Wahl der Dosierung ist selbstverständlich auch das Gewicht und das Alter des Patienten zu berücksichtigen. Wir haben den Eindruck, daß die Resochin-Aerosol-Therapie der Lungenparagonimiasis der bisher üblichen Emetin-Sulfonamid-Behandlung überlegen ist, daß aber eine alternierende Anwendung beider Mittel die Erfolgsaussichten noch erhöhen und schneller zum Ziele führen kann. Dagegen ist von einer gleichzeitigen Applikation der beiden Medikamente abzuraten, da nach elektrokardiographischen Beobachtungen von *Chao* (4) die toxischen Wirkungen des Emetins auf das Herz durch Chloroquin intensiviert werden können.

Es wäre verfrüht, auf Grund unserer wenigen Beobachtungen bereits ein festes Urteil über die Brauchbarkeit unserer Methode bilden zu wollen. Der Zweck dieser vorläufigen Mitteilung kann nur darin bestehen, eine Anregung zur Nachprüfung des Verfahrens an einem größeren Beobachtungsgut zu geben. Ein von *Mohr u. Thiele* (12, 14) am Hamburger Tropeninstitut nach unserem Vorschlag behandelter Lungenparagonimiasisfall blieb bis jetzt 6 Monate nach Beendigung der Therapie erscheinungsfrei.

Einer c h i r u r g i s c h e n B e h a n d l u n g der Lungenparagonimiasis sind sehr enge Grenzen gesetzt, da die Prozesse nur relativ selten lokalisiert sind. *Ch'ien* (5) fand bei ⅜ seines Beobachtungsgutes multiple Paragonimuszysten in beiden Lungen. Über erfolgreich durchgeführte Segmentresektionen bei vereinzelten geeigneten Fällen berichten *Dejmalova* u. *Kostelecky* (9), *Mátl u. a.* (11).

Die **Prophylaxe** gegen die Paragonimiasis besteht in dem Verzicht auf rohe Krebs- und Krabbengerichte sowie unabgekochtes Wasser in Epidemiegebieten. Abkochen der Krebse oder 24stündiges Einsalzen vor dem Verzehr bietet ausreichenden Infektionsschutz. Dagegen führt die auf den Philippinen übliche Sitte des Eintauchens von ungekochtem Krebsfleisch in Essig und Salz während der Mahlzeit nicht zum Absterben der Metazerkarien, da die Zeit des Kontaktes zu kurz ist (15). Auch die in China beliebte Zubereitung der Krustazeen in Reiswein, Salz und Gewürzsauce stellt keine ausreichende Vorbeugungsmaßnahme dar.

Da sich derartige Eßgewohnheiten bei uns kaum einbürgern werden, dürfte die Gefahr des Auftretens autochthoner Paragonimiasis in Europa nur sehr gering sein, selbst wenn eine Anzahl weiterer Krankheitsfälle eingeschleppt werden sollte und wenn es sich herausstellen sollte, daß sich einheimische Schneckenarten als erste Zwischenwirte eignen, was noch nicht bewiesen ist. Als zweiter Zwischenwirt käme bei uns die Wollhandkrabbe in Frage. Unabhängig von dem Vorkommen der geeigneten Zwischen- und Transportwirte ist aber die Entwicklung der Paragonimuslarven auch an ein wärmeres durchschnittliches Klima gebunden, wie es in Europa während des Winterhalbjahres höchstens die Mittelmeerländer aufweisen.

Die erforderlichen **Bekämpfungsmaßnahmen** gegen die Paragonimiasis in verseuchten Gebieten ergeben sich aus der Kenntnis der Epidemiologie: Konsequent durchgeführte Behandlung aller bekanntgewordenen menschlichen Infektionen zur Verminderung der Zahl der Eiausscheider, Hygienisierung der Lebensverhältnisse, insbesondere Vermeiden des Absetzens von Stuhl und Sputum Erkrankter in die Wohngewässer von Prosobranchiern, Bekämpfung der Schnecken- und Krustazeen-Zwischenwirte. Besonders zu berücksichtigen ist dabei die Tatsache, daß das Hauptparasitenreservoir nicht vom Menschen, sondern von zahlreichen Haus- und Wildtieren gestellt wird, die als Endwirte des Paragonimus fungieren und mit ihren eihaltigen Exkrementen die bedeutsamste, nur schwer kontrollierbare Infektionsquelle für die Zwischenwirtfauna darstellen.

S c h r i f t t u m : 1. Alving, A. S. u. Mitarb.: J. Clin. Invest., 27 (1948), S. 60. — 2. Basnuero, J. G. u. Piedra, J.: Rev. Kuba med. trop., 5 (1949), S. 29. — 3. Brown, H. W. a. Hussey, K. L.: J. Parasitol., 33 (1947), S. 33. — 4. Chao, Y.: Chines. J. Int. Med., 6 (1958), S. 572. — 5. Ch'ien, M. H.: Chinese Med. J., 73 (1955), S. 36. — 6. Chung, H.-L., Ch'en, C.-H. a. Hou, T.-C.: Chinese Med. J., 72 (1954), S. 1. — 7. Chung, H.-L. a. Hou, T.-C.: Chinese Med. J., 72 (1954), S. 407. — 8. Crane, P. S., Bush, O. B. u. Chung Won, P.: Transact. Roy. Soc. Trop. Med., 49 (1955), S. 68. — 9. Dejmalová-Talichová, V. u. Kostelecký, A.: Thomayerova sbirka, 325 (1954), S. 15. — 10. Granz, W.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 62 (1956), S. 685. — 11. Mátl, Z., Petrou, M., Pohl, S. u. Zemánek, J.: Zeitschr. f. Tuberkulose, 109 (1956), S. 52. — 12. Mohr, W.: Diskussionsbemerkung Nordwestd. Ges. f. Inn. Med., Lübeck, 19. bis 21. 6. 1958. — 13. Sadun, E. H. u Charmnarnkitch, C.: J. Parasit., 39 (1953), S. 4. — 14. Thiele, H.-G.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 752. — 15. Tubangui, M. A.: J. of Parasitol., 32 (1946), S. 150. — 16. Weinstein, P. P., Duman, L. J., Trelawny, G. S. a. Patterson, J. C.: Amer. J. Trop. Med. Hyg., 2 (1953), S. 517. — 17. Yokogawa, S., Ro, M., Wakisaka, K. a. So, K.: Taiwan Igakkai Zasshi, 39 (1939), S. 180.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. G r a n z , Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Johannisallee 32.

DK 576.895.122.21

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Neurochirurg. Abt. (Leiter: Prof. Dr. med. *J. Gerlach*) der Chirurg. Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *W. Wachsmuth*)

Vitamin E-Behandlung wirbelsäulenbedingter Krankheitsbilder

von H.-P. JENSEN

Zusammenfassung: Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, daß zahlreiche sogen. Neuralgien Folge einer Funktionsstörung im „Achsenorgan" sind. An derartigen Störungen sind in wechselndem Ausmaße stets alle Bauelemente des Achsenorgans beteiligt, d. h. das Skelettsystem der Wirbelsäule mit ihren Gelenk- und Bandverbindungen, das Nervensystem mit dem Reflex- und Leitungsapparat des Rückenmarks und der Nervenwurzeln, das vegetative Nervensystem und die Blutgefäße sowie der komplizierte Apparat der Rükkenmuskulatur mit seinem speziellen Innervationsmechanismus. Röntgenologisch nachweisbare, knöcherne Veränderungen an der Wirbelsäule sind im akuten Krankheitsgeschehen viel weniger bedeutungsvoll als die Reaktionen des Nervensystems, des Bindegewebes und der Muskulatur.

Die experimentell nachgewiesene Beeinflußbarkeit des Stoffwechsels besonders des Bindegewebes und der Muskulatur durch Vitamin E hat uns veranlaßt, das Vitamin in der Behandlung unserer Patienten zu erproben.

Es wurde das Präparat Ephynal (Deutsche Hoffmann-La Roche A.G.) in Dragées in einer Dosierung von 400 mg täglich über mindestens 8 Wochen verabreicht. Die Ergebnisse wurden in bezug auf Geschlecht, Lebensalter und Art der akuten Syndrome ausgewertet. Die Erfolge waren bei einzelnen Patienten ungewöhnlich gut, durchweg konnte besonders bei chronisch-rezidivierenden Fällen eine sehr gute Wirkung erzielt werden, und nur wenige Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an.

Die Vitamin E-Behandlung erscheint uns, besonders in Kombination mit den bewährten physikalisch-mechanischen Behandlungsmethoden des Rückens, als eine außerordentliche Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten bei Krankheitsbildern infolge funktioneller Störungen im Achsenorgan.

Summary: Research results of the past years demonstrated, that numerous so-called neuralgias are the result of a functional disturbance in the "axis-organ". All the structural elements of the axis-organ always take part to a varying degree in such disturbances; these structures are: the skeletal system of the spinal column with its joint and ligament connections, the nervous system with the reflex and conduction apparatus of the spinal cord and of the nerve roots, the vegetative nervous system and the blood vessels, as well as the complicated apparatus of the musculature of the back with its special innervation mechanism. Roentgenologically demonstrable bony changes of the spinal column are of much less significance in acute disease processes, than the reactions of the nervous system, the connective tissue and the musculature.

The experimentally demonstrated influenceability of metabolism, particularly of the connective tissue and the musculature by Vitamin E induced us to test this vitamin in the treatment of our patients.

The preparation Ephynal (Deutsche Hoffmann-La Roche A. G.) was administrated in capsule form in a dosage of 400 mg daily for at least 8 weeks. The results were evaluated in respect to sex, age, and type of acute symptoms. Results were exceptionally good in several patients, a very good effect could be obtained in all cases, particularly in chronically relapsing cases, and only a few patients did not respond to treatment.

Particularly in combination with the established physical-mechanical treatment methods of the back, Vitamin E therapy seems to us an extraordinary enrichment of our therapeutic possibilities in disease processes as a result of functional disturbances of the axis-organ.

Résumé: Les résultats des recherches des dernières années ont montré qu'un grand nombre de névralgies sont la conséquence d'un trouble fonctionnel dans l'« organe axial ». A des troubles de ce genre sont toujours, dans une proportion variable, associés tous les éléments constitutifs de l'organe axial, c'est-à-dire le système du squelette de la colonne vertébrale avec ses liaisons articulaires et ligamentaires, le système nerveux avec l'appareil réflexe et de conduction de la moëlle épinière et des racines nerveuses, le système neuro-végétatif el les vaisseaux sanguins, de même que l'appareil compliqué de la musculature dorsale avec son mécanisme spécial d'innervation. Des modifications osseuses, constatables radiologiquement sur la colonne vertébrale sont, dans le processus pathologique aigu, infiniment moins importantes que les réactions du système nerveux, du tissu conjonctif et de la musculature.

L'influençabilité du métabolisme, démontrée expérimentalement, en particulier du tissu conjonctif et de la musculature, par la vitamine E a amené l'auteur à expérimenter la vitamine dans le traitement de ses malades.

Il administra le produit Ephynal (Deutsche Hoffmann-La Roche A. G.) sous forme de dragées à raison de 400 mgr. par jour pendant au moins 8 semaines. Les résultats furent appréciés en ce qui concerne le sexe, l'âge et le genre des syndromes aigus. Chez certains malades, les résultats furent extraordinairement bons. En général et, en particulier dans les cas à rechutes chroniques, il fut possible d'obtenir un effet excellent et le nombre de malades qui ne répondirent pas au traitement, fut faible.

Le traitement à la vitamine E, surtout en association avec les méthodes de traitement physico-mécanique éprouvées du dos, apparaît donc à l'auteur comme un enrichissement extraordinaire des possibilités thérapeutiques dans des tableaux cliniques provoqués par des troubles fonctionnels dans l'organe axial.

Die neueren Forschungsergebnisse über wirbelsäulenbedingte Krankheitsbilder haben gezeigt, daß es sich um ein außerordentlich komplexes Geschehen handelt, wobei der Wirbelsäule als Achsenorgan in wechselndem Ausmaß eine ursächliche oder eine gestaltende Bedeutung zukommt. Mit dem Begriff Achsenorgan soll, im Gegensatz zu früheren Auffassungen, die funktionelle Betrachtung in den Vordergrund gestellt werden. Erst durch die Ergänzung der knöchernen, starren Bauelemente des Rückens, der Wirbel, durch die Zwischenwirbelscheiben, die Gelenkverbindungen, die Bänder und vor allen Dingen die Rückenmuskulatur entsteht das tragfähige, elastisch federnde, biegsame und in sich bewegliche Achsenorgan. Für die Funktion ist ein enges Zusammenwirken aller Einzelelemente von größter Wichtigkeit, was durch eine weitgehend selbsttätig geregelte Innervation gewährleistet ist (*Hufschmidt* [3]). Gleichzeitig finden aber auch wichtige Teile des zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystems in der Wirbelsäule einen Schutz gegen Traumatisierung. Damit bestehen topographisch und funktionell engste Wechselbeziehungen zwischen sehr verschiedenartigen Organsystemen, wie es sich in ähnlicher Weise in keinem anderen Körperabschnitt findet. Diese Zusammenhänge sind für die Pathogenese zahlreicher Krankheitsbilder bedeutungsvoll und erklären auf der anderen Seite die Vielgestaltigkeit derselben.

Wenn man ganz allgemein von wirbelsäulenbedingten Krankheitsbildern spricht, so sind damit Beschwerden gemeint, die durch eine Funktionsstörung des Achsenorgans verursacht werden. Der Störfaktor kann sich dabei ebensogut an den Wirbeln selbst, in Form einer Spondylosis oder Spondylarthrosis, an den Zwischenwirbelscheiben in Form einer Chondrosis oder Osteochondrosis intervertebralis, an den Bandverbindungen in Form einer krankhaften Lockerung derselben oder an der Rückenmuskulatur in Form einer Fehlinnervation, bzw. am Nervensystem in Form einer Reizung oder Schädigung der Rückenmarkswurzeln, des Rückenmarks selbst oder des vegetativen Nervensystems finden. Die ätiologische Klärung der krankhaften Syndrome stellt daher den Arzt in jedem Einzelfall vor eine neue schwierige Aufgabe. Hierüber wurde an anderer Stelle berichtet (4) und es soll in dieser Mitteilung weder auf die diagnostischen Schwierigkeiten noch auf die nahezu unübersehbare Literatur über diesen Fragenkomplex eingegangen werden. Immerhin muß man sich die pathogenetischen Probleme vergegenwärtigen, wenn man sich mit den verschiedenartigen therapeutischen Möglichkeiten beschäftigt. Es wird dann nämlich verständlich, daß sehr verschiedenartige Maßnahmen unter Umständen zu einem ähnlichen Erfolg führen, bzw. die gleiche Therapie bei dem einen Patienten erfolgreich ist und bei dem anderen versagt.

In den letzten Jahren haben wir uns im Rahmen des neurochirurgischen Fachgebietes vorwiegend mit physikalischen und mechanischen Behandlungsmethoden im Sinne von Massagen, Krankengymnastik, Extension, Kurzwellenbestrahlung und manipulativen Behandlungsmethoden beschäftigt. Über die Ergebnisse und Grenzen dieser Methoden soll später berichtet werden. Unsere Erfahrungen stützen sich auf ein Krankengut von über 2500 Fällen in den letzten 5 Jahren. Bei einer Auswertung von 1043 Fällen nach diagnostischen Gesichtspunkten fiel uns auf, daß bei einer nennenswerten Anzahl von Patienten Symptomenbilder, die bestimmten Wirbelsäulenabschnitten zuzuordnen sind, mit Syndromen kombiniert waren, die anderen Wirbelsäulenabschnitten entsprachen. Diese Tatsache weist unseres Erachtens auf die Notwendigkeit einer ganzheitlichen Betrachtung des Krankheitsgeschehens hin und erfordert in therapeutischer Hinsicht neben einer lokalen auch eine Allgemeinbehandlung. Da sich bei allen wirbelsäulenbedingten Krankheitsbildern Veränderungen am Bindegewebe und besonders Reaktionen an der Muskulatur fanden, haben wir wegen der bekannten spezifischen Wirkung des Vitamins E auf diese Gewebe das Präparat Ephynal® (Hoffmann-La Roche) verabreicht. *Beckmann* und *Kuhlmann* (1) sowie *Herbert* (2) u. a. wiesen bereits auf eine günstige Wirkung dieses Vitamins hin. Zweifellos ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer solchen Therapie stets schwer zu objektivieren, zumal die medikamentöse Behandlung in den meisten Fällen mit einer physikalischen und mechanischen Behandlung kombiniert wurde. Es wurden deshalb Patienten ausgewählt, bei denen eine längere physikalische bzw. mechanische Behandlung nicht zum Erfolg führte oder deren Krankheitsbilder durch häufige Rezidive charakterisiert waren. Wir verabreichten Ephynal oral in einer Dosierung von 400 mg täglich über mindestens 8 Wochen, gelegentlich bis zu 6 Monaten bzw. in wiederholten Kuren. Insgesamt wurden 112 Patienten (80 Frauen und 32 Männer) mit Ephynal behandelt. Registriert

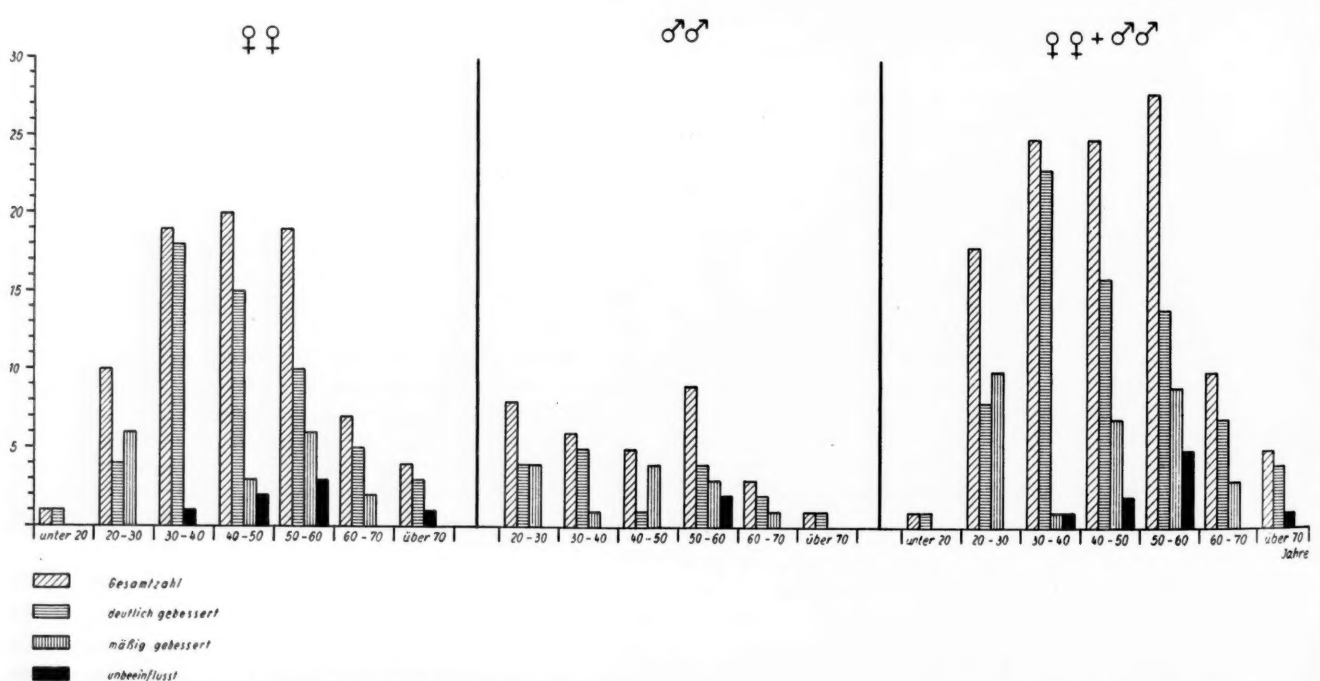


Abb. 1: Altersverteilung der mit Ephynal behandelten Patienten.

wurde die Wirkung auf rein vertebrale Symptome, wie Schmerzen im Wirbelsäulenbereich oder der Rückenmuskulatur, Steifheitsgefühl, Hartspann bzw. segmentale Spasmen (*Jensen* [5]) der Rückenmuskulatur, auf trophische Veränderungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, auf neuralgische Beschwerden und die Wirkung auf das vegetative Nervensystem. Ermutigend erschien uns dabei in erster Linie eine günstige Beeinflussung der reaktiven Veränderungen der Rückenmuskulatur und des Unterhautzellgewebes. Der Turgor des Unterhautzellgewebes wurde in fast allen Fällen sehr deutlich verbessert, womit meist offenbar auch eine Straffung des Bandapparates einherging. Schmerzhafte Muskelhärten verringerten sich meist innerhalb von 4 Wochen oder verschwanden vollständig. Gleichzeitig besserten sich in vielen Fällen radikuläre Reizerscheinungen sowie trophische und Durchblutungsstörungen. Besonders eindrucksvoll war, vor allem bei länger dauernder Medikation, das Nachlassen der Rezidivneigung.

Insgesamt fanden wir eine sehr gute bzw. richtunggebende Besserung der objektiven und subjektiven Krankheitszeichen bei 73 Patienten (56 Frauen und 17 Männer) unserer 112 behandelten Patienten. Bei weiteren 30 Patienten (17 Frauen und 13 Männer) konnte eine deutliche Wirkung des Präparates auf das Gewebe bei einer mäßigen Besserung der Symptome und Beschwerden beobachtet werden. Nur bei 9 Patienten (7 Frauen und 2 Männer) fand sich keine objektive oder subjektive Wirkung.

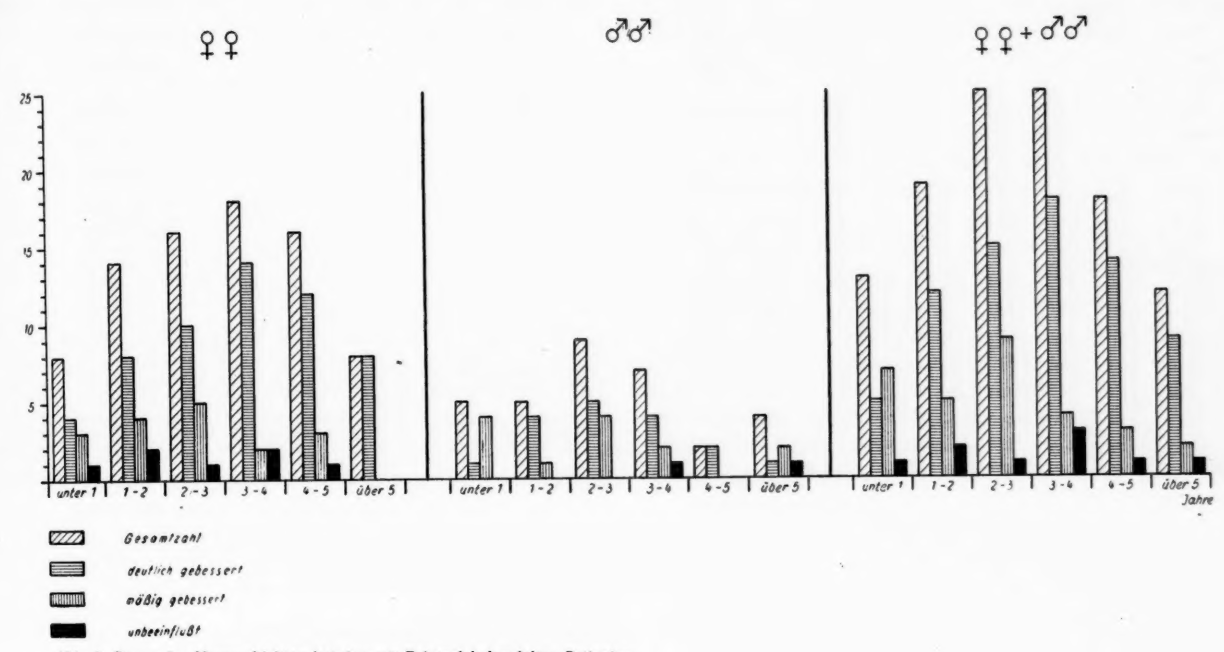


Abb. 2: Dauer der Vorgeschichten bei den mit Ephynal behandelten Patienten.

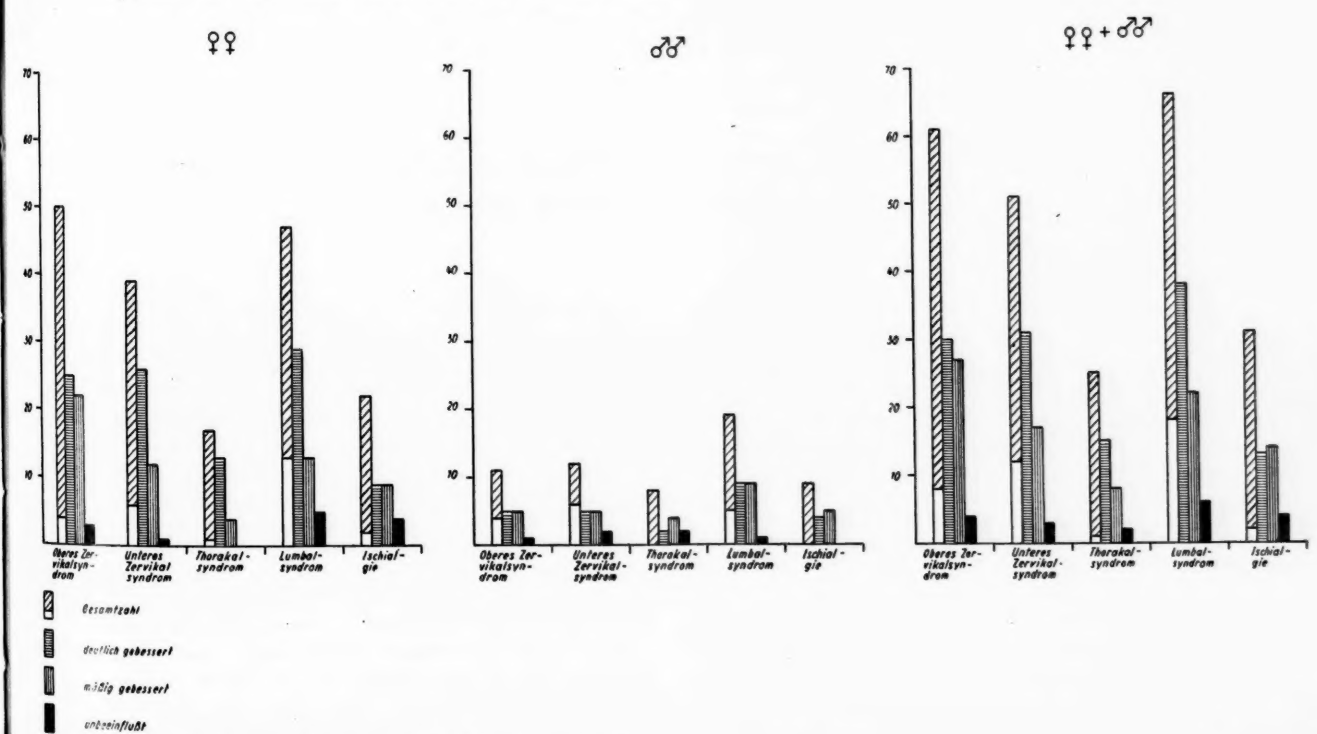


Abb. 3: Beeinflussung der einzelnen Syndrome durch die Ephynal-Behandlung.

Soweit die Anzahl der behandelten Patienten für eine statistische Auswertung ausreicht, darf angenommen werden, daß die Wirkung in verschiedenen Altersstufen unterschiedlich ist. Auffallend sind die günstigen Ergebnisse zwischen 30. und 40. Lebensjahr (Abb. 1). Möglicherweise spielt in dieser Altersstufe ein erhöhter Vitamin E-Bedarf eine Rolle, so daß vielleicht die vertebralen Krankheitsbilder die Folge eines relativen Vitaminmangels sind.

Bezüglich der Dauer der Vorgeschichte finden sich die günstigsten Behandlungsergebnisse bei den Krankheitsbildern, die sich über Jahre rezidivierend hinziehen (Abb. 2).

Die behandelten Syndrome gliederten sich in 5 Gruppen, wobei bei den meisten Fällen Kombinationen der verschiedenen Syndrome bestanden. Die Syndrome wurden folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Oberes Zervikalsyndrom mit den Krankheitsbildern der Okzipitalneuralgie, der „Migraine cervicale" oder des „rheumatischen Schiefhalses".
2. Das untere Zervikalsyndrom mit den Krankheitsbildern der Brachialgie, der Epikondylitis humeri, der Styloiditis radii und ulnae und der Periarthritis humeroscapularis.
3. Das thorakale Syndrom, vorwiegend in Form der Interkostalneuralgie.
4. Das Lumbalsyndrom in Form der akuten Lumbago oder der chronischen Lumbalgie.
5. Das Krankheitsbild der Ischialgie mit ausstrahlenden Schmerzen in ein oder beide Beine, radikulären Reiz- oder Ausfallserscheinungen, ausnahmsweise auch einem Cauda equina-Syndrom und dem Bild der postischialgischen Durchblutungsstörung (*Reischauer* [6]).

Die Häufigkeit der einzelnen Syndrome bei den behandelten Patienten und die Beeinflußbarkeit des Syndroms durch Vitamin E ist aus Abb. 3 zu ersehen.

Auf Grund der mitgeteilten Beobachtungen glauben wir, daß eine Vitamin E-Medikation als unterstützende Maßnahme neben physikalischen und mechanischen Behandlungsmethoden bei wirbelsäulenbedingten Krankheitsbildern empfohlen werden kann. In erster Linie kommen dabei Patienten in Frage, deren Krankheitserscheinungen über Jahre rezidivierend bestehen, und solche Patienten, bei denen die Kombinationen von Vertebralsyndromen der verschiedenen Wirbelsäulenabschnitte auf eine allgemeine Insuffizienz des Achsenorgans hinweisen. Bei jugendlichen Patienten sind es häufig die grazilen Typen mit einer allgemeinen Schwäche der Rückenmuskulatur. Bei Patienten in den mittleren Lebensabschnitten sprechen offenbar am günstigsten diejenigen an, die durch vermehrte Beanspruchung allgemeine Verbrauchserscheinungen zeigen. Häufig findet sich vor der Behandlung ein schlaffer Turgor des Unterhautzellgewebes mit Faltenbildung der Haut, die oft stumpf ist und häufig auch ausgesprochene trophische Störungen aufweist. Gerade diese Veränderungen bilden sich unter der Behandlung mit Ephynal besonders schnell zurück, und nicht selten haben uns besonders Patientinnen berichtet, daß sie wegen ihres „frischen Aussehens" von ihren Bekannten angesprochen worden seien. Entsprechende Beobachtungen wurden auch bei alternden und senilen Patienten gemacht.

Schrifttum: 1. Beckmann, R. u. Kuhlmann, F.: Münch med. Wschr., 96 (1954), S. 970—973. — 2. Herbert, G.: Ther. d. Gegenw., 96 (1957), S. 188—189. — 3. Hufschmidt, H.-J.: Pflüg. Arch. ges. Physiol., 269 (1959), S. 1. — 4. Jensen, H.-P.: Die Wirbelsäule in Forschung und Praxis, Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 15 (1960), S. 131—136. — 5. Jensen, H.-P.: Habilitationsschrift, Med. Fakultät der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg (1959). — 6. Reischauer, F.: Med. Klin., 53 (1958), S. 579.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Peter Jensen, z. Zt. The Children's Memorial Hospital (Northwestern University) 707 W. Fullerton Ave., Chicago 14/Ill./ USA.

DK 616.711 - 085 Ephynal

Aus der Med. Klinik der Med. Akademie Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. med. *J. Rechenberger*)

Klinische Erfahrungen mit einem neuen spannungslösenden Schlafmittel (Itridal®)

von H. LINKE

Zusammenfassung: Itridal, eine Kombination von Dominal mit Cyclobarbital, ist bei allen jenen mit Schlafstörungen einhergehenden Krankheitsbildern indiziert, denen neurovegetative, psychische und zentralnervöse Fehlsteuerungen zugrunde liegen und zu deren Beeinflussung es über den hypnotischen Effekt hinaus einer Einwirkung über die Psyche und über das Vegetativum bedarf. Wenn auch der mit Itridal erzielte Schlaf nicht völlig dem natürlichen entspricht, so sind doch seine Erholungsqualitäten besser als die des allein durch Barbiturate erzeugten Schlafes; ferner sind die unerwünschten Nebenwirkungen geringer als jene der reinen neuroleptischen Behandlung. Im Rahmen der Schmerzbekämpfung ist die Anwendung von Itridal insofern wertvoll, als es auf Grund seiner Zusammensetzung und der mit ihm bisher erzielten Behandlungserfolge dazu geeignet scheint, den Circulus vitiosus zwischen Schmerz, vegetativer Erregbarkeit und psychischer Reaktionsweise zu durchbrechen.

Summary: Itridal, a combination of Dominal (forte) with Cyclobarbital, is indicated in all diseases, accompanied by disturbances in sleep, which are due to neuro-vegetative, psychological and central nervous system disturbances, and which need an effect on the psyche and on the vegetative nervous system beyond the hypnotic effect, in order to influence the disease. Even if sleep obtained with Itridal does not correspond completely to natural sleep, its recovery qualities are better than those of sleep produced alone by barbiturates; furthermore, the undesirable side effects are less than those of pure neuroleptic treatment. As far as pain relief is concerned, the use of Itridal is valuable, because as a result of its composition and the treatment results obtained up to now, it seems suited to break the vicious circle between pain, vegetative excitability and psychic reaction.

Résumé: L'Itridal, une association de Dominal (fort) et de Cyclobarbital, est indiqué dans tous les tableaux pathologiques concomitants de troubles du sommeil, à la base desquels se trouvent des transmissions neuro-végétatives psychiques et du système neuro-central défectueuses et dont l'influencement nécessite, au delà de l'effet hypnotique, une action exercée via les fonctions psychiques et via le système végétatif. Bien que le sommeil obtenu grâce à l'Itridal ne soit pas absolument le même que le sommeil naturel, ses heureuses propriétés reposantes sont supérieures à celles du sommeil obtenu uniquement par des barbituriques; de plus, les effets secondaires indésirables sont plus faibles que ceux du pur traitement neuroleptique. Dans le cadre de la lutte contre les douleurs, l'application de l'Itridal est précieuse à ce point que sa composition et les excellents résultats enregistrés à ce jour le font apparaître comme très apte à rompre le cercle vicieux: douleur — excitabilité végétative — mode de réaction psychique.

Seit einigen Jahren werden Phenothiazinkörper, insbesondere Chlorpromazin, Promethazin und Mepazin sowie ihnen chemisch-strukturell und wirkungsmäßig nahe stehende Substanzen wie das Thipendyl-Derivat Dominal*) wegen ihrer müdigkeitssteigernden und schlaffördernden Wirkung zur Behandlung von Schlafstörungen herangezogen. Da die genannten Substanzen bereits in kleinen Dosen die Fähigkeit besitzen, die Wirkung von Schlaf- und Beruhigungsmitteln zu potenzieren und zu verlängern, werden sie nicht selten kombiniert verordnet, wodurch es möglich ist, sowohl die Dosis des angewendeten Sedativums oder Hypnotikums als auch jene des benutzten Neuroleptikums erheblich zu reduzieren. Neuerdings macht sich auch die pharmazeutische Industrie in Deutschland diese pharmakodynamischen Synergismen zunutze und bringt entsprechende Kombinationspräparate heraus. Mit dem Präparat „Itridal"* steht nun auch eine Kombination des gut verträglichen Psychosedativums bzw. Neuroleptikums Dominal mit dem seit Jahrzehnten bewährten Barbiturat Cyclobarbital (Cyclohexenyl-Äthyl-Barbitursäure) zur Verfügung. Über Dominal liegen bereits zahlreiche Publikationen aus verschiedenen Fachgebieten vor.

Itridal wurde von uns etwa ein Jahr lang — zunächst noch als Versuchspräparat Homburg 820 — einer eingehenden klinischen Prüfung an 190 Patienten unterzogen, wobei uns Tabletten mit 20 mg Dominal und 100 mg Cyclobarbital-Calzium, Ampullen (40 mg Dominal und 150 mg Cyclobarbital) sowie Suppositorien (30 mg Dominal und 150 mg Cyclobarbital) zur Verfügung standen. Anwendungsform und Dosierung wurden dem Einzelfall angepaßt. Die Zahl der behandelten Fälle wird bei den einzelnen Indikationen jeweils in Klammern angegeben.

Besonders zuverlässig erwies sich die Wirkung von Itridal bei **psychogenen und nervösen Schlafstörungen** (34). Die hiervon betroffenen Personen führten ihre Schlaflosigkeit auf vielfältige seelische Konfliktsituationen und Existenzsorgen zurück; bei anderen bildeten geistige Überarbeitung, Schlafvertreibung durch Genußmittel und Stimulantien sowie der Druck unerledigter, kaum zu bewältigender Arbeit den Anlaß für die Insomnie. Außerdem handelte es sich um Patienten mit quantitativ und qualitativ abnormer Erlebnisverarbeitung, deren sich die Affektbelastungen besonders nachts bemächtigten, sie am Ein- bzw. Durchschlafen hinderten oder aber zum vorzeitigen Erwachen führten. Bei diesem Personenkreis gelang es uns stets, durch Verordnung von ½ bis 2 Tabletten Itridal innerhalb von 30 bis 60 Minuten einen angenehmen Schlaf herbeizuführen. Das Erwachen erfolgte beschwerdefrei und nebenwirkungslos; insbesondere wurden keine Benommenheit empfunden oder orthostatische Kreislaufstörungen beobachtet. Bei Durchschlafstörungen wurden ½ bis 1 Tablette Itridal als Wiedereinschlafmittel gegeben, wenn noch drei bis vier Stunden Schlafzeit bevorstanden.

Bei 31 mit Itridal behandelten Personen offenbarte sich die **Insomnie als Symptom einer komplexen vegetativen Funktionsstörung,** für deren Entstehung psychogene und somatogene Faktoren von Bedeutung waren. Diese Patienten klagten über unruhigen, oberflächlichen und wenig erholsamen Schlaf, der nicht selten noch durch Angstträume gestört wurde. Gleichzeitig litten sie unter vielfältigen Störungen bzw. Beschwerden seitens des Herzens, des Kreislaufs und des Verdauungskanals, welche häufig sogar die Basis für die Schlafstörungen darstellten. Ferner neigten sie zu Stimmungslabilität, sensibler und sensorischer Überempfindlichkeit sowie vereinzelt zur Hypochondrie. Wir verordneten hierbei gewöhnlich 3mal täglich ½ bis 1 Tablette Itridal oder 1 bis 2 Tabletten (bzw. 1 Zäpfchen) zur Nacht; in schwereren und hartnäckigen Fällen führten wir Dämmerschlafkuren in Anlehnung an den kombinierten Phenothiazin-Barbiturat-Schlaf nach *Kleinsorge* und *Rösner* oder lytische Kuren durch.

Diese Behandlungsform erwies sich der alleinigen Therapie mit Neuroleptika schon insofern überlegen, als dieser stärkere Nebenwirkungen (insbesondere orthostatische Kreislaufstörungen) anhaften und die in ihrem Verlauf nicht ausbleibenden vegetativen Begleiterscheinungen oftmals von den sensiblen Individuen als unangenehm registriert und hypochondrisch-neurotisch verarbeitet werden. Mit unserer Therapie erzielten wir hingegen eine nebenwirkungsfreie allgemeine Beruhigung und Entspannung der Patienten, eine Beseitigung ihrer Schlafstörungen sowie eine günstige Beeinflussung der gestörten Organfunktion und über die Schlafförderung hinaus eine anhaltende Besserung der vegetativen Übererregbarkeit und des psychischen Syndroms, besonders wenn psychotherapeutische Maßnahmen und gleichzeitige Änderungen einer unzweckmäßigen Lebensweise eine der Heilung förderliche Basis schafften.

Eine weitere Behandlungsgruppe umfaßte **Schlafstörungen auf dem Boden hirnorganischer Veränderungen,** insbesondere bei Zerebralsklerotikern und postapoplektischen Zuständen (25). Diese Kranken hatten zumeist ein vermindertes Schlafbedürfnis, litten unter oftmals quälender nächtlicher Schlaflosigkeit und unter vermehrter Schlafneigung tagsüber. Bei 19 Patienten genügten abends 1 bis 2 Tabletten Itridal, um einen ruhigen Schlaf herbeizuführen; nur 6 bedurften hierzu der intramuskulären Injektion von einer Ampulle. Hervorzuheben ist die ausgezeichnete Wirksamkeit von Itridal bei **senil-arteriosklerotischen Unruhe-, Erregungs- und Verwirrtheitszuständen** (8), welche mehrmals auf alleinige Applikation von Neuroleptika oder Barbituraten nicht oder ungenügend ansprachen, ja sogar noch an Heftigkeit zunahmen. Durch die (gegebenenfalls nach einer halben Stunde wiederholt vorgenommene) intramuskuläre Injektion von einer Ampulle Itridal gelang es, die ängstlichen, unruhigen, verwirrten und zuweilen sogar aggressiven Patienten ruhigzustellen und in den Schlafzustand zu versetzen. Ebenso bewährte sich Itridal bei 2 **deliranten Epileptikern,** bei **symptomatischen Psychosen** im Verlaufe von Pneumonien (4) und Typhus (3) sowie zur **Ruhigstellung erregter Psychotiker** während der Klinikeinweisung (2). Hierbei wirkte sich der starke initiale Dämpfungseffekt von Dominal in Kombination mit dem Barbiturat besonders günstig aus; zuweilen fielen die Patienten gleich-

*) Eingetr. Wz. des Chemiewerk Homburg, Frankfurt/Main.

sam unter der Spritze in einen ruhigen Schlaf, der im Durchschnitt etwa 5 bis 6 Stunden anhielt.

Im Rahmen der Behandlung von **endogenen Depressionen** (3) vermochte Itridal lediglich die begleitende Angst und die Schlafstörungen zu beeinflussen, während eine Veränderung der depressiven Grundstimmung ausblieb. Bei 2 ängstlich-agitierten Depressionen schien uns die Kombination von Itridal mit dem Antidepressivum Imipramin wertvoll. Aussichtsreicher als bei den endogenen Depressionen erwies sich die Anwendung von Itridal (3mal täglich 1 bis 2 Tabletten oder 1 Ampulle intramuskulär) bei reaktiven, neurotischen und Erschöpfungsdepressionen (7), bei denen es eine allgemeine Beruhigung und Entspannung, eine Besserung des Schlafes und der zuweilen erheblichen vegetativen Begleiterscheinungen zu bewirken vermag. Ähnliche günstige Behandlungseffekte erzielten wir bei postkommotionellen und hyperthyreotischen Unruhe- und Erregungszuständen (8).

Schließlich verabreichten wir Itridal im Rahmen der **Schmerzbekämpfung** und zur Beeinflussung von schmerzbedingten Schlafstörungen. Bei schweren Schmerzzuständen von Anfallcharakter (16), z. B. bei akuten Nieren- und Gallensteinkoliken sowie bei mit heftigen Schmerzen einhergehenden koronaren Durchblutungsstörungen auf funktioneller oder organischer Grundlage (einschließlich Herzinfarkt), injizierten wir je eine Ampulle Itridal und Dolantin*) intramuskulär und erzielten hierdurch ein rasches Abklingen des Schmerzanfalls, wobei die gleichzeitig einsetzende Schläfrigkeit von den schmerzgequälten und verängstigten Patienten angenehm empfunden wurde. Im weiteren Verlaufe der Infarkttherapie genügten zumeist 3mal eine Tablette Itridal, um eine Dämpfung der vegetativen und psychomotorischen Übererregbarkeit herbeizuführen, ohne hierdurch den Kreislauf nachteilig zu beeinflussen, wie es bei der alleinigen Anwendung von Neuroleptika zuweilen der Fall ist. Aber auch bei hartnäckigen vegetativen Schmerzzuständen, wie Sudeck- und Schulter-Arm-Syndrom sowie Hyperpathien (9), bei heftigen Ischämieschmerzen im Verlaufe fortgeschrittener peripherer arterieller Durchblutungsstörungen (12) und bei den qualvollen Schmerzen Krebskranker (7) erwies sich Itridal als wirkungsvoll, indem es die schmerzstillende Wirkung der gleichzeitig per os oder parenteral verabreichten Analgetika und Antalgika (z. B. von Dolantin*) und Novalgin*) verstärkte und verlängerte sowie den Patienten den entbehrten Schlaf wiedergab. Stets erfolgte die Anwendung von Itridal dem Einzelfall angepaßt. Nicht zuletzt bewährte es sich uns auch bei der Vorbereitung von Patienten auf größere diagnostische und therapeutische Eingriffe (17), wobei wir im allgemeinen je eine Ampulle Itridal und Dolantin intramuskulär injizierten.

Die **Verträglichkeit** von Itridal war sehr gut. Lediglich einige kreislauflabile, nicht bettlägerige Kranke zeigten eine geringe Neigung zu orthostatischen Regulationsstörungen mit Zunahme der Pulsfrequenz und geringem Blutdruckabfall. Die intramuskuläre Injektion erfolgte nur bei bettlägerigen Patienten, denen wir anrieten, sich beim Aufstehen langsam aus dem Bett zu erheben und bei Auftreten von Schwindel und anderen Präkollapszeichen rasch wieder hinzulegen. Auf diese Weise erlebten wir bisher keine unangenehmen Zwischenfälle. Die intramuskuläre Injektion wurde auch bei häufiger Durchführung reizlos vertragen. Überempfindlichkeitserscheinungen seitens der Haut wurden nicht beobachtet. Blutzellbild und Serumlabilitätsproben wurden ebenfalls nicht ungünstig beeinflußt.

Schrifttum: Broglie, M.: Klinik der Gegenw., Bd. 8, S. 149—174. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1959). — Diehr: Medizinische (1959), S. 1766. — Hift, S. u. Kryspin-Exner, C.: Wien. med. Wschr., 108 (1958), S. 664. — Hutschenreuter, K. u. Pitzler, K.: Med. Klin., 53 (1958), S. 1415. — Küster, H.: Ärztl. Praxis, 10 (1958), S. 1085. — Kleinsorge, H. u. Rösner, K.: Die Phenothiazinderivate in der Medizin. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1958). — Linke, H.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 969. — Linke, H.: Fortschr. Med., 77 (1959), S. 133. — Linke, H.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 995 u. 1069. — Quandt, J., v. Horn, L. u. Schliep, H.: Mschr. Psychiat. Neurol., 135 (1958), S. 197. — Reiter, M.: Med. Klin., 54 (1959), S. 973. — Scholler, L.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 1045.

*) Eingetr. Wz. der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt (M)-Höchst.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Linke, Med. Klinik der Med. Akademie Magdeburg, Leipziger Str. 44.

DK 615.782 Itridal

FRAGEKASTEN

Frage 92: Ein alter Herr, 76 Jahre alt, ohne Erkrankungen in der Anamnese, wird seit Jahren von mir betreut. Eingehende klinische Untersuchung einschließlich röntgenologischer und elektrokardiographischer Untersuchung des Herzens ergab nie einen krankhaften Befund. WaR: neg. Blutdruck seit Jahren 160/80. Bei einer Messung vor 14 Tagen stellte ich plötzlich bei wiederholten Messungen an beiden Armen einen Druck von 160/0 fest. Bei einer Kontrollmessung einige Tage später war der Blutdruck wieder wie sonst: 160/80.

Ein Kollege, mit dem ich über dieses Phänomen sprach, hatte ähnliches gelegentlich auch beobachtet.

Welche Erklärung gibt es für diese Beobachtung?

Antwort: Wenn das **Fehlen des diastolischen Blutdrucks** nicht durch die Meßmethode verursacht ist, so kommt als Ursache nur eine Veränderung der Elastizität der Blutgefäße im Sinn größerer Starrheit (verminderte Elastizität) oder eine abnorme Verringerung des peripheren Widerstandes in Frage. Da die Elastizität der Blutgefäße, die in ihrer Gesamtheit als Windkessel wirken, durch die Gefäßmuskulatur verändert werden kann, wäre eine vorübergehende Erschlaffung aller Gefäßmuskeln als Ursache für das Verschwinden des diastolischen Druckes anzunehmen. Wie *Wetzler* gezeigt hat, ist die Elastizität bei kontrahierten Gefäßmuskeln wesentlich höher, der Windkessel also weicher als bei Erschlaffung der Gefäßmuskeln. Auch die zweite Möglichkeit einer starken peripheren Gefäßerweiterung und damit Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes ist durchaus gegeben und wird häufig beim Morbus *Basedow*, fieberhaften Zuständen usw. erreicht. Bei an sich schon starren Gefäßwänden und damit verringerter Speicherfähigkeit des elastischen Windkessels genügt bereits eine mäßige Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes, wie sie z. B. bei Erhöhung der Außentemperatur auftreten kann, um sämtliches im Windkessel gespeichertes Blut in der Zeit der Diastole bis zum Druck 0 abströmen zu lassen.

Prof. Dr. med. *G. Landes*, Landshut,
Städt. Krankenanst., med. Abt.

Frage 93: Bin ich als Facharzt, der seine Patienten überwiegend auf Überweisung anderer Kollegen zur Untersuchung bekommt, berechtigt, den Patienten auf direkte Befragung Aufklärung über das Ergebnis meiner Untersuchungen zu geben?

Zur Praxis: Ich habe es in mehrjähriger Tätigkeit als Dauervertreter in einer Fachkassenpraxis stets so gehalten, daß ich den Patien-

ten auf direktes Befragen Mitteilung gemacht habe bzw. eine Diagnose nannte.

Ich bin jetzt seit 3 Monaten in eigener Praxis niedergelassen. Kurz nach Beginn meiner Tätigkeit bin ich von einem überweisenden Kollegen ganz konkret aufgefordert worden, dem Patienten keine Aufklärung zu geben, das müßte ihm, dem überweisenden und behandelnden Arzt, überlassen bleiben.

Anfragen bei verschiedenen meiner Fachkollegen ergaben eine sehr unterschiedliche Handhabung dieser Frage. Über die Rechtslage habe ich allerdings bisher nichts erfahren können. Vielleicht können Sie mir weiterhelfen?

Antwort: Aus psychologischen Gründen hat es sich im allgemeinen bewährt, den von praktischen Ärzten oder anderen Fachärzten **überwiesenen Patienten weder die Untersuchungsergebnisse noch die Diagnose bekanntzugeben.** Es ist eine Erfahrungstatsache, daß durch solche Erklärungen das Vertrauensverhältnis zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten zumeist erschüttert wird. Bei entsprechenden Fragen des Patienten wird man immer wieder darauf hinweisen müssen, daß sowohl das Ergebnis der Untersuchung wie die Diagnose dem behandelnden Arzt nach Abschluß schriftlich mitgeteilt werden. Freilich wird es sich nicht umgehen lassen, daß man in besonders gelagerten Fällen, vor allem wenn der Patient gezielte Fragen stellt, auf das Ergebnis dieser oder jener Untersuchungen eingehen muß. Aber auch hier wird man sich größter Zurückhaltung befleißigen müssen. In taktisch geschickter Weise wird man den Patienten über ein Untersuchungsresultat in möglichst unverbindlicher und allgemeiner Form informieren. Dem Begehren mancher Patienten, mit gleichsam „abgestempelter Diagnose" zu ihrem behandelnden Arzt zurückzukehren, muß man unter allen Umständen entgegentreten.

Gerade auf dem Gebiet der inneren Medizin stellt die Diagnose häufig nur Abstraktionen von Krankheitsbildern dar, deren Auslegung und Bewertung dem behandelnden Arzt überlassen werden muß. Über die hier angeschnittene Frage gibt es weder eine allgemeine rechtliche noch eine standesrechtliche Regelung.

Dr. med. *F. Valentin*, Facharzt für innere Krankheiten
München 23, Kaiserplatz 12/I.

Zu Frage 81, Nr. 34, S. 1590: Bei einem **Erysipel**, das immer an der gleichen Stelle auftritt, handelt es sich m. E. um eine **hyperergische Reaktion auf eine Streptokokken-Einschwemmung** an einer durch die Vorinfektion sensibilisierten Hautstelle. Es muß also neben möglichen anderen auslösenden Momenten, die allein aber das Rezidiv meist nicht hervorrufen können, ein streuender Streptokokken-Herd vorhanden sein. — Nach meiner Erfahrung sind nach Entfernung derartiger Herde, meist an Zähnen oder Mandeln, die Rezidive immer ausgeblieben. (Das gleiche gilt übrigens vielfach auch für die Rezidive chronischer Osteomyelitiden.)

Med.-Rat Doz. Dr. med. *H. Dege*,
Städt. Krankenanst. Delmenhorst, Chirurg. Klinik

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Köln, Bürgerhospital und der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Köln-Merheim (Dir.: Prof. Dr. med. *H. Schulten*)

Blut und Blutkrankheiten

von WALTHER PRIBILLA

Die **Bestimmung der Leukozytenphosphatase** (an den einzelnen Zellen im Blutausstrich oder auch biochemisch-analytisch) scheint eine praktisch wichtige diagnostische bzw. differentialdiagnostische Bedeutung zu erlangen. Nach den Untersuchungen von Koch u. Remy ist der Phosphataseindex bei den segmentkernigen Leukozyten unbehandelter chronischer Myelosen immer sehr niedrig, bei der klinisch und hämatologisch-morphologisch manchmal von der chronischen Myelose nur schwer abzugrenzenden Osteomyelosklerose dagegen deutlich erhöht. Bei reaktiven Leukozytosen fanden sich normale oder leicht erhöhte Werte. Polyzythämien zeigten ausnahmslos einen erhöhten Phosphatasewert, während dieser bei symptomatischen Polyglobulien normal oder leicht erniedrigt war. Es muß allerdings beachtet werden, daß der Phosphataseindex nach einer erfolgreichen zytostatischen Behandlung bei den Myelosen weitgehend normalisiert werden kann. Ganz ähnlich sind die Ergebnisse von Merker u. Heilmeyer. Diese Autoren weisen außerdem auf eine besondere Gruppe von aplastischen Anämien mit niedriger bzw. fehlender Phosphataseaktivität hin und sprechen die Vermutung aus, daß es sich dabei um präleukämische Zustandsbilder handelt. Sollte sich in Zukunft die Richtigkeit dieser Annahme herausstellen, so wäre das von größtem diagnostischem Wert. Tanaka u. Mitarb. fanden regelmäßig sehr niedrige Phosphatasewerte (biochemisch), auch bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie. Die idiopathische Thrombopenie, Kollagenkrankheiten, infektiöse Mononukleose und perniziöse Anämien können nach diesen Untersuchungen ebenfalls mit niedrigen Phosphatasewerten einher-

gehen, so daß ein niedriger Wert alleine nicht ohne weiteres etwa das Vorliegen einer myeloischen Leukämie beweist. Mit den physiologischen Grundlagen der **Leukozytenresistenz gegenüber hypotoner Kochsalzlösung** beschäftigte sich Hiemeyer, der die Methode von *Storti* modifiziert hat. Er fand eine Verminderung der Resistenz bei Kindern, Greisen und Frauen während der Menses, der Ovulation und der Gravidität sowie nach Adrenalin-Injektionen, Überwärmungsbädern und nach einem Aufenthalt in der Unterdruckkammer. Nach Muskelarbeit und Kälteeinwirkung war die Resistenz gering erhöht. Brüschke u. Herrmann stellten einen Anstieg der osmotischen Leukozytenresistenz mit zunehmendem Lebensalter fest. Die Bedeutung dieser Befunde, die mit der Vitalität und der Funktionsfähigkeit der Leukozyten in Zusammenhang stehen dürfte, für die Klinik muß noch weiter geprüft werden.

Nachtsheim, der sich seit Jahren mit der **Pelgerschen Anomalie der Leukozytenkerne** beschäftigt hat, konnte bei der Berliner Bevölkerung diese Anomalie in einer Häufigkeit von 0,8‰ (18 *Pelger* unter 22 648 Untersuchten) feststellen. Unter Einschluß anderer Statistiken betrug die Frequenz 0,5‰. Eine besondere Empfänglichkeit dieser Merkmalsträger für Infektionskrankheiten besteht nicht. *Pelger*-Neutrophile sind ebenso funktionsfähig wie normale Zellen. Der Ablauf einer Tuberkuloseinfektion zeigt bei diesen Menschen keine Besonderheiten. Die Häufigkeit der Anomalie ist bei Patienten mit Nerven- und Geisteskrankheiten nicht höher als bei der allgemeinen Population.

Bei einem Kind (21 Monate altes Mädchen) mit der seltenen **Zystin-Speicherkrankheit** (*Lignac-Fanconi*sche Krankheit) beobachtete Korn erstmals kristalline Strukturen in den Segmentkernigen und Monozyten des Blutes. Dieser leicht zu erhebende Befund ist von großer diagnostischer Bedeutung.

Die an dieser Stelle schon früher besprochene, von *Eder* angegebene **Zählung der eosinophilen Leukozyten mit der Fluoreszenzmethode** wurde von Koch u. Konofsky für die Untersuchung menschlichen Blutes benutzt und erwies sich bei geringem Zeitaufwand allen anderen Zellmethoden hinsichtlich der Genauigkeit überlegen. Ein neues **Verfahren zur Leukozytenanreicherung** wurde von Dittmer, Dost u. Rind mitgeteilt. Dabei werden die Leukozyten durch „Zerschäumen" in einer leicht herzustellenden Apparatur im Schaum angereichert.

Von Kraft u. Rentsch u. Mitarb. wurde die Frage geprüft, ob die vom Menschen gut bekannten **morphologischen Geschlechtsunterschiede der Granulozytenkerne auch bei Tieren** vorhanden sind. Eindeutige „drumsticks" fanden sich bei weiblichen Affen, Hunden, Kaninchen, Schweinen, Pferden, Schafen, Füchs n, Känguruhs, Elefanten, Löwen, Wasserbüffeln, Gemsen u. a. Unterschiedlich sind die Angaben für Katzen und Rinder. Bei weißen Mäusen und Meerschweinchen waren „drumstick"-artige Chromatinkörperchen bei beiden Geschlechtern nachweisbar.

Über eine **familiäre Neutropenie mit dominantem Erbgang** (Vater und 2 Kinder) berichtete Hitzig. Die Neutrophilen waren extrem vermindert oder fehlten vollständig. Die Leukozytenzahl bei den Kindern war normal bei relativer und absoluter Vermehrung der Lymphozyten und besonders der Monozyten. Im Knochenmark fehlten die reiferen neutrophilen Stufen fast vollständig. Infolge der „zellulären Schutzlosigkeit" bestand bei den betroffenen Familienmitgliedern eine chronische Neigung zu bakteriellen Infektionen, so daß das klinische Bild sehr an ein Antikörpermangelsyndrom erinnerte. Dieses bestand jedoch nicht. Es konnte im Gegenteil eine Hypergammaglobulinämie gefunden werden. So stellt diese Krankheit ein „zelluläres Pendant" zum Antikörpermangelsyndrom dar. Eltz u. Braun beobachteten einen ähnlichen Fall (3 Jahre alter Junge), der trotz Antibiotika- und ACTH-Behandlung infolge der rezidivierenden Infekte starb. Die Eltern und eine Schwester dieses Patienten waren hämatologisch unauffällig; ein inzwischen geborenes weiteres Kind dieser Eltern zeigte dagegen die gleichen Veränderungen. Daß beim Zustandekommen von Neutropenien bei Neugeborenen Antikörper beteiligt sein können, geht aus einer bemerkenswerten Mitteilung von Lalezari u. Mitarb. hervor, die über eine Familie berichteten, in der 4 Kinder eine neonatale Neutropenie hatten. Ein Kind starb an schweren Infekten. Das Serum der Mutter enthielt ein Leukozytenagglutinin, das gegen die Leukozyten des Vaters und der Kinder wirksam war. Die Autoren bezeichnen die Krankheit als **„Isoimmunologische neonatale Neutropenie"** und fassen sie als ein Analogon zur kindlichen Erythroblastose auf. **Statistische Untersuchungen über die Agranulozytose** führten Mosbech u. Riis durch. Danach starben in Dänemark in der Zeit von 1951 bis 1957 66 Patienten an dieser Krankheit (31 Männer, 34 Frauen, 1 Fall konnte nicht berücksichtigt werden). Die jährliche Mortalität betrug 2 auf 1 Mill. Einwohner. 25mal war die Agranulozytose offensichtlich durch Arzneimittel ausgelöst, so daß sich für die tödliche arzneimittelbedingte Agranulozytose eine jährliche Frequenz von 0,7 pro 1 Mill. Einwohner ergibt. Über die **Nachweismethoden der Leukozytenagglutinine** und die z. Z. noch unbefriedigenden Ergebnisse mit diesem Untersuchungsverfahren berichteten Müller u. Weinreich. Eine **chronische idiopathische Neutropenie** bei einem 28j. Mann beschrieben Brown u. Marcus. Auch hier war die Neigung zu bakteriellen Infekten aller Art bemerkenswert. Die Leukozytenwerte lagen meist um 2000, wobei sich im Ausstrich 95 bis 100% Lymphozyten fanden. Die Markausstriche waren zellreich mit normaler Erythro- und Thrombopoese, während reifere Zellen als Myelozyten kaum vorhanden waren. Steroidhormone und die Splenektomie führten immer nur zu einem kurz dauernden und geringen Anstieg der Neutrophilen. Leukozytenantikörper wurden nicht gefunden; für eine neoplastische Erkrankung ergab sich kein Anhalt.

Eine ausführliche Übersichtsarbeit von Keller berichtete über die **biochemischen Eigenschaften und die physiologische Bedeutung der Gewebsmastzellen.** Durch die Forschung der letzten Jahre ist es bekannt geworden, daß diese von *Ehrlich* 1877 entdeckten, lange Zeit kaum beachteten Zellen Träger sehr unterschiedlicher Funktionen sind. So kann es als gesichert gelten, daß bei den Säugern die Mastzellen Bildner und Träger von Heparin sind. Außerdem kommt ihnen bei der Bildung, Speicherung und Sekretion des Histamins eine zentrale Rolle zu. Das 5-Hydroxy-Tryptamin kommt dagegen nur bei den Nagern in den Mastzellen vor. Im Schock verschiedenster Genese werden die Granula der Mastzellen explosionsartig in das umgebende Gewebe ausgestoßen. Ein Teil der Schocksymptome dürfte durch die dabei eintretende plötzliche Freisetzung von Histamin zustandekommen. Die Schockbereitschaft der an Mastzellentumoren leidenden Patienten wird so verständlich. Beziehungen zwischen der Zahl der Mastzellen und der Arteriosklerose werden diskutiert. Einen weiteren Fall von **Urticaria pigmentosa** beschrieben Bowdler u. Tullett. Im Knochenmark fanden sich reichlich Mastzellen, die auch in den Hautinfiltraten vorhanden waren.

Grundmann gab eine Übersicht über die **Entstehung und Bedeutung der Lymphozyten.** Diesen Zellen ist in den letzten Jahren z. T. im Zusammenhang mit der Erforschung hormoneller Einflüsse (Steroidhormone) an vielen Stellen besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Sie sind zwar ein wesentlicher zellulärer Bestandteil des strömenden Blutes, doch befinden sich viel mehr Lymphozyten in dem über den ganzen Körper verteilten lymphatischen Gewebe, dessen Größe mit 600 bis 1300 g angenommen wird. Nur etwa 0,2 bis 1% der im Organismus vorhandenen Lymphozyten zirkulieren im Blut. So sind die Lymphozyten als „Gewebszellen auf Wanderschaft" nur bedingt als Blutzellen anzusprechen. Isotopenversuche sprechen für eine lange Lebensdauer der Lymphozyten, wobei ein Lymphozytenkreislauf von der Bildungsstelle über den Ductus thoracicus ins Blut und von dort zurück ins lymphatische Gewebe möglich erscheint. Ein Teil der Lymphozyten wird offenbar in Entzündungsgebieten in Makrophagen umgewandelt. Im übrigen unterscheidet Grundmann zwei verschiedene Lymphozytenarten, die multinukleolären, in den Sinus von Milz und Lymphknoten gebildeten und die mononukleolären in den Follikeln des lymphatischen Gewebes entstehenden Formen. Beide Zellarten haben getrennte Reifungsreihen. Auch bei den Lymphadenosen lassen sich diese beiden Formen unterscheiden, wobei allerdings die „Sinuslymphadenose" offenbar recht selten ist.

Das Auftreten von **Tumorzellen im zirkulierenden Blut** ist in den letzten Jahren systematisch untersucht worden. Soost berichtete über die bisher vorliegenden Ergebnisse und seine eigenen Erfahrungen. Besonders oft scheint eine solche Aussaat von Tumorzellen

ins Blut bei Karzinomen der Lunge, der Mammae, des Magen-Darm-Kanals, des Urogenitaltraktes, der Ovarien und bei Melanosarkomen vorzukommen. Da diese Zellen meist nur in kleiner Zahl im Blut auftreten, ist ein besonderes, in der Arbeit dargestelltes Anreicherungsverfahren notwendig. Die Feststellung von Tumorzellen im peripheren Blut ist von grundsätzlichem Interesse. Die diagnostische Bedeutung dürfte dagegen wohl gering sein, da bei Frühfällen in der Regel keine Tumorzellen im Blut gefunden werden. Wie die Beobachtung von Finkel u. Tishkoff (73j. Mann mit undifferenziertem Lungenkarzinom und Knochenmetastasen) zeigt, können Tumorzellen gelegentlich auch in einfachen, nicht besonders präparierten oder gefärbten Blutausstrichen angetroffen werden. *Sternberg*sche Riesenzellen beobachtete Varadi bei 2 ohne Lymphadenopathie verlaufenden Lymphogranulomatosen im Blut bzw. im Sternalmark.

Die **Lebensdauer der Thrombozyten** bei verschiedenen Krankheiten untersuchten Gimeno-Alfos, Field u. Ledlie unter Benutzung von P^{32}-markiertem-Diisopropylfluorphosphat (DFP^{32}). Der Normalwert beträgt bei dieser Methode 8 bis 10 Tage. Bei Polyzythämien mit erhöhten Thrombozytenwerten war die Lebensdauer der Plättchen verlängert, bei Fällen mit verminderter Thrombozytenzahl verkürzt. 3 Patienten mit Thrombozythämie hatten eine deutlich verlängerte Lebensdauer der Thrombozyten (12 bis 16,5 Tage). Bei Patienten mit Lymphogranulomatose, Lymphosarkom und lokalisierten Malignomen war der Wert normal oder leicht verkürzt. Remde, Patzel u. Werner beschrieben ein zunächst als essentielle Thrombozythämie (Thrombozytenzahl bis 5,6 Mill.) angesehenen Fall, bei dem sich später eine leukämische Myelose entwickelte. Die Autoren schlagen folgende **Nomenklatur** für die mit Thrombozytenvermehrung einhergehenden Krankheiten vor: 1. Thrombozytosis = rückbildungsfähiges Begleitsymptom einer übergeordneten Grundkrankheit (Polyzythämie, Myelose, Myelofibrose u. a.). Dabei liegen die Thrombozytenwerte meist bei 400 000 bis 800 000. Übersteigen sie diesen Wert, dann könnte von Hyperthrombozytose gesprochen werden, bei funktionellen Störungen von Dysthrombozytose; 2. Thrombocythämia vera = selbständiges Krankheitsbild mit irreversibler oft auch extramedullärer Wucherung der Megakariozyten und verstärkter Ausschwemmung von z. T. pathologischen Thrombozyten. Die Plättchenzahlen liegen meist höher als 1 Mill.; 3. die seltene Megakariozythämie, bei der zahlreiche, atypische Megakariozyten im peripheren Blut auftreten. Geht die Thrombozytenvermehrung mit Blutungserscheinungen und/oder Thromboseneigung einher, so könnte das durch den Zusatz „hämorrhagica" bzw. „thrombotica" oder auch „thrombo-hämorrhagica" gekennzeichnet werden. Gunz vertrat in einer Übersichtsarbeit über die **hämorrhagische Thrombozythämie** (5 eigene Fälle) die Ansicht, daß diese Krankheit eine enge Beziehung zu den myeloproliferativen Krankheiten, insbesondere der Polycythaemia vera und der Osteomyelofibrose hat. Die Splenektomie ist kontraindiziert. P^{32}-Behandlung oder Zytostatika (Myleran) können dagegen sehr wirksam sein. Die Frage nach der **Ursache** der oft bei Thrombozytenvermehrungen zu beobachteten **hämorrhagischen Diathese** wurde von Baumgartner u. Vuille an Normalplasma, das mit steigenden Mengen von normalen Thrombozyten angereichert wurde, experimentell untersucht. Bei Plättchenkonzentrationen von über 3 Mill./cmm wurde die Retraktion mangelhaft, bei einer Konzentration von 5 bis 9 Mill./cmm zeigte das Thrombelastogramm eine sekundäre Abnahme der Amplitude; bei einer Konzentration von 15 Mill./cmm war überhaupt keine Gerinnung mehr nachweisbar. Ob durch diese Beobachtungen die Pathogenese der Blutungsbereitschaft bei der Thrombozythämie erklärt werden kann, erscheint fraglich. Benney u. Lewis fanden bei einem Patienten mit hämorrhagischer Thrombozythämie (Thrombozytenzahlen bis 2 Mill.) eine starke **Verminderung des Faktor IX.** Nach Normalisierung der Thrombozytenzahl durch Behandlung mit radioaktivem Phosphor bestand dieser Mangel nicht mehr. Es wird vermutet, daß zur vollen Aktivierung des Faktor IX bei Beginn des Gerinnungsvorganges eine bestimmte optimale Plättchenkonzentration notwendig ist und daß das Gleichgewicht des Aktivierungsmechanismus durch Änderung der Plättchenkonzentration gestört werden kann. Bei einer Patientin mit Thrombozytose (1,7 bis 2,3 Mill./cmm), die an multiplen Lungenembolien bei Thrombose der Bein- und Beckenvenen starb, fand Frick ungewöhnlich **hohe Kaliumwerte im Serum** (7,7 bis 8,7 mÄq/l.). Ursache dafür war die Freisetzung von Kalium aus den Thrombozyten während der Gerinnung. Der Kaliumgehalt von plättchenfreiem Plasma war normal; daher fehlten die elektrokardiographischen und klinischen Zeichen der Hyperkaliämie.

Über die **Behandlung der idiopathischen Thrombozytopenie** berichteten Carpenter, Wintrobe, Fuller, Haut u. Cartwright an Hand von 85 Fällen. Von 24 weder mit Steroidhormonen noch mit Splenektomie behandelten Patienten bekamen 10 (alle Kinder unter 10 Jahren) eine volle Remission. 16 Patienten wurden nur mit Steroidhormonen behandelt, 26 nur mit Splenektomie und 19 mit Steroidhormonen und Splenektomie. Vollständige Remissionen traten bei 25 (81%) der splenektomierten Fälle ein, dagegen nur 11 (38%) bei den hormonal behandelten Patienten. Die Überlegenheit der Splenektomie als Behandlungsmethode der idiopathischen Thrombozytopenie geht aus diesen Zahlen eindeutig hervor. Rückfälle nach der Splenektomie waren selten (11,8%). Bei Kindern, deren Neigung zu spontanen Remissionen relativ groß ist, sollte der Verlauf der Krankheit über 7 bis 12 Monate verfolgt werden, bevor eine Splenektomie in Erwägung gezogen wird. Nach den Untersuchungen von Tancer an 53 Literaturfällen und 5 eigenen Beobachtungen verschlimmert eine **Schwangerschaft** den Verlauf der **idiopathischen Thrombozytopenie** nicht und führt nicht zu einer erhöhten Gefährdung der Mutter. Eine vorzeitige Lösung der Plazenta oder postpartale Blutungen kamen nicht häufiger vor als bei normalen Frauen. Die mütterliche Sterblichkeit (2 zerebrale Blutungen in der 14. Graviditätswoche, ein Todesfall nach Splenektomie im 6. Schwangerschaftsmonat, ein Todesfall nach Sepsis bei Splenektomie in der früheren postpartalen Periode) war mit 5,5% nicht größer als bei einer Gruppe von nicht graviden Patientinnen mit idiopathischer Thrombopenie. Eine Schwangerschaftsverhütung ist bei diesen Patientinnen ebensowenig erforderlich wie eine Unterbrechung der Gravidität. 65% der lebend geborenen Kinder hatten eine Purpura und/oder Thrombopenie. Diese Veränderungen sind bei den Kindern vorübergehend. Von einer Splenektomie während der Gravidität wird abgeraten, da dieser Eingriff für die Mutter und das Kind zu diesem Zeitpunkt gefährlich ist. Die **Thrombozytenfunktion unter Prednisonbehandlung** bei idiopathischer Thrombozytopenie untersuchte Weller.

Über das Vorkommen von **Megakariozyten im Lungengewebe** berichteten Sharnoff u. Scardino. Während die Anzahl dieser Zellen bei Föten, Frühgeburten und bei Patienten aller Altersklassen relativ gering ist, war sie bei Patienten, die an postoperativen Embolien gestorben waren, deutlich erhöht. Ein weiteres Kind mit **kongenitaler Megakariozytopenie mit Radiusaplasie** wurde von Tönz, Keller u. Cottier beobachtet, so daß jetzt 12 entsprechende Fälle beschrieben wurden. Klinisch fällt neben der doppelseitigen Radiusaplasie eine hämorrhagische Diathese auf. Manchmal besteht eine Hepatosplenomegalie. Die Thrombozyten sind entweder stark vermindert oder fehlen. In Knochenmarkspunktaten lassen sich keine Megakariozyten finden. Im vorliegenden Fall entwickelte sich eine schwere Anämie und eine leukämoide Reaktion mit 100 000 Leukozyten. Steroidhormone können die Blutungsneigung bessern, haben aber keinen Einfluß auf die Thrombopoese. Auch Plättchentransfusionen wirken nur vorübergehend. Es wird angeregt, solche Fälle mit Knochenmarkstransplantaten zu behandeln, da bei der immunologischen Unreife des Neugeborenen mit geringer Fähigkeit zur Antikörperproduktion ein Effekt dieser Therapie vorstellbar wäre. Bei diesem eigenartigen Syndrom dürfte es sich um ein Leiden sui generis handeln, bei dem die beiden aus der gleichen Matrix stammenden Organe Knochen und Knochenmark gemeinsam betroffen sind.

Gross u. Mitarb. untersuchten 4 Fälle von **Thrombasthenie** (Thrombozytopathie *(Glanzmann-Naegeli)*. Die hämorrhagische Diathese dieser Patienten war charakterisiert durch petechiale und flächenhafte Haut- und Schleimhautblutungen, Nachblutungen nach Verletzungen. Schwere Blutungsanämien mit stark erniedrigten Serumeisenwerten kamen vor. Die Blutungszeit war verlängert. Die Thrombozytenzahl war normal oder leicht erhöht und einmal mäßig vermindert. Die Megakariozyten ließen eine fehlende Plättchenanlagerung, eine Linksverschiebung und z. T. degenerative Veränderungen erkennen. Bei den Plättchen wurde eine Störung der Agglomeration und Adhäsion und besonders der Retraktion gefunden. Sie

zeigten eine Anisozytose mit Vergrößerung des mittleren Durchmessers. Elektronenoptisch ließen sich eine Vermehrung der Vakuolen sowie eine verwaschene Struktur der Mitochondrien erkennen. Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren waren durchwegs normal. Gehalt und Abgabe des Thrombozytenfaktors 3 waren regelrecht. Für die Pathogenese dieser als selbständiges Erbleiden aufzufassenden Krankheit ist der von den Autoren erbrachte Nachweis von Fermentanomalien in der Glykolyse sowie ein verminderter Gehalt der Thrombozyten an energiereichen Phosphaten, ein „Anstau" bestimmter Aminosäuren in den Thrombozyten und eine Verminderung des normalerweise reichlich in diesen Elementen vorhandenen Taurins besonders wichtig. Es wird angenommen, daß die Thrombasthenie eine Störung der Energie-abhängigen Plättchenfunktionen ist. Die Therapie kann den chromosomalen Defekt nicht beseitigen. Ein weitgehender Ersatz der pathologischen Plättchen durch normale Thrombozyten wäre die beste, z. Z. kaum durchführbare symptomatische Behandlung. Über Versuche, das ATP-Defizit der pathologischen Thrombozyten durch Verabreichung von ATP bzw. durch Gemische von Nukleosiden die Blutungsbereitschaft zu beeinflussen, wurde berichtet.

Schäfer, Landbeck u. Fischer gaben eine umfangreiche Übersicht über die **neuen Erkenntnisse auf dem Gebiet der thrombozytär bedingten hämorrhagischen Diathesen** mit einer detaillierten Unterteilung der in Betracht kommenden Krankheitsbilder. Auf diese ausführliche, lesenswerte Arbeit kann an dieser Stelle nur hingewiesen werden.

Hörder u. Hiemeyer verglichen das klinische Bild und die Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen bei den von ihnen untersuchten 55 Fällen von Hämophilie (47 Patienten mit Hämophilie A, 8 Patienten mit Hämophilie B). Die Autoren halten es für zweckmäßig, bei der Hämophilie A 3 Schweregrade mit allerdings fließenden Übergängen zu unterscheiden. Bei der schweren Form (35 Fälle) lagen die Werte des antihämophilen Globulins (bestimmt nach der Methode von *Pitney)* unter 1%, die Gesamtgerinnungszeit (r+k-Zeit im Thromelastogramm) betrug dabei meist über 70 Minuten. Die Stillung von Blutungen ist bei diesen Patienten wegen des praktisch völligen Mangels an AHG meist sehr schwer. Bei den mittelschweren und leichten Formen lagen die AHG-Werte bei 2 bis 5% bzw. über 5%, die Gesamtgerinnungszeit war meist normal. Bei Familienuntersuchungen bestätigte es sich auch bei dieser Patientengruppe, daß der Schweregrad der Hämophilie erblich determiniert ist. Über autoptisch bestätigte **Knochenzerstörungen durch intraossale Blutungen** bei einer Hämophilie berichteten Steim u. Doll. Röntgenologisch waren ausgedehnte zystenartige Destruktionen der rechten Beckenschaufel mit stark verdünnter Kortikalis und Veränderungen der Gelenkpfanne sowie des Sitzbeines und Kreuzbeines vorhanden. Sehr bemerkenswert ist die Mitteilung von Nilsson u. Mitarb. über ein 16 Monate altes **„Mädchen" mit schwerer Hämophilie A** und nur geringfügig von der Norm abweichenden Genitalien. Das chromosomale Geschlecht des Kindes war männlich! Bei den gelegentlich beschriebenen weiblichen Hämophilen wird es in Zukunft immer dann besonders notwendig sein, auch auf das chromosomale Geschlecht zu achten, wenn ein homozygoter Erbgang (Mutter Konduktorin, Vater Hämophiler) nicht vorliegt. Mit der **Therapie der Hämophilie A und B** beschäftigte sich eine ausführliche Arbeit von Landbeck. Da eine kausale Therapie dieses Erbleidens nicht möglich ist, stehen geeignete lokale Maßnahmen zur Blutstillung und besonders die Substitutionsbehandlung mit den fehlenden Gerinnungsfaktoren ganz im Vordergrund der ärztlichen Maßnahmen. Zur wirksamen Behandlung schwerer Blutungen oder zur Vermeidung von Blutungen bei Operationen ist es bei der Hämophilie A erforderlich, den Faktor-VIII-Blutspiegel auf 30 bis 40% des Normalwertes zu heben. Dieser Blutspiegel muß in jedem Fall so lange aufrecht erhalten werden, bis Weichteilblutungen resorbiert bzw. Wunden gut organisiert sind. Bei der Berechnung der notwendigen Menge an Blut, Plasma oder AHG ist zu beachten, daß das AHG gegen Lagerung sehr empfindlich ist, also auch in Frischblutkonserven schon nach wenigen Stunden absinkt, daß während der Transfusion bzw. Injektion ein weiterer Verlust eintritt und daß die Halbwertzeit des verabreichten AHG beim Empfänger nur kurz ist. Sie beträgt durchschnittlich 4 bis 12 Stunden und kann bei größeren Gewebsschädigungen bzw. Wunden und Allgemeininfektionen bis auf 2 Stunden verkürzt sein. Zur Behandlung schwerer Blutungen sind bei Verwendung von Frischblut 30 bis 50% der Patientenblutmenge erforderlich. Mit Plasmamengen von 10 bis 15 ccm pro kg Körpergewicht ist es meist möglich, einen Faktor-VIII-Spiegel von 20% zu erreichen. Zur Fortsetzung der Therapie genügen dann 8 ccm pro kg in vier- bis sechsstündigen Intervallen. Gut zu brauchen ist frisch hergestellte Fraktion I nach *Cohn.* Zur Gewinnung von 2 g dieser Fraktion werden etwa 1600 ccm Vollblut benötigt. 1,5 bis 2,5 g dieser Substanz erhöhen beim Erwachsenen die Faktor-VIII-Aktivität auf über 40%. Die Faktor-VIII-Aktivität des antihämophilen Globulins der Behring-Werke ist dagegen sehr gering. Die in einer Ampulle enthaltene Menge entspricht etwa 150 ccm Frischblut. Diese Ausführungen zeigen, daß es völlig illusorisch ist, etwa zu versuchen, mit kleinen Transfusionen auszukommen. Allerdings ist die Ausgangslage bei leichten Hämophilien, die aber selten sind, etwas besser. Es wird dringend angeraten, während der Therapie durch laufende Faktor-VIII-Bestimmungen sowohl der Substitutionsmittel als auch des Patientenblutes die Behandlung zu überwachen. Auch zur Behandlung der Hämophilie B sind große Substitutionsmengen nötig, die Situation ist allerdings im Vergleich zu den Verhältnissen bei der Hämophilie A deshalb besser, weil der Faktor IX eine günstigere Lagerungsstabilität und einen länger anhaltenden therapeutischen Effekt hat. Vollblut sollte nur bei gleichzeitiger Anämie gegeben werden. Sonst genügt Konservenplasma in einer Menge von 10 bis 12 ccm pro kg für etwa 24 Stunden auch für schwere Blutungen. Über die Höhe des erforderlichen Blutspiegels ist bisher nichts sicheres bekannt. Richtschnur des therapeutischen Handelns ist vorwiegend die klinische Beobachtung. Die unangenehmste Komplikation der Substitutionsbehandlung stellt die Antikörperbildung gegen die Plasmathrombokinase oder einen ihrer Bildungsfaktoren dar. Dadurch wird der Patient therapierefraktär (Hemmkörperhämophilie). Unter den lokalen Maßnahmen zur Blutstillung spielt die Applikation von Thrombin- und Fibrinschaumpräparaten die größte Rolle. Am besten hat es sich bewährt, Thrombin-getränkten Fibrinschaum mit einem Druckverband an der blutenden Stelle zu fixieren. Steriles Arbeiten ist zur Vermeidung von Infektionen erforderlich. Verbandwechsel sind solange wie möglich hinauszuzögern. Die prophylaktische Verabreichung von Antibiotika wird bei größeren Wunden angeraten. Bei Gelenkblutungen ist die betroffene Extremität in geeigneter Stellung ruhigzustellen. Nach etwa 5 bis 8 Tagen sollten vorsichtige krankengymnastische Übungen beginnen. Zähne sind nur nach vorheriger Substitutionsbehandlung zu entfernen, wobei auch lokale Maßnahmen (Aufbißplatte, Thrombin-Fibrinschaum) erforderlich sind. Bei Hämaturien helfen manchmal Steroidhormone. Blutabnahmen aus dem Ohrläppchen können zu lebensgefährlichen Blutungen führen; Blutentnahmen aus der Fingerbeere sind dagegen weniger gefährlich.

Über die **Angiohämophilie** *(Achenbach* und *Klesper)* informiert eine Arbeit von Gugler. Unter diesem Begriff wird heute eine Gruppe hereditärer hämorrhagischer Diathesen zusammengefaßt, die durch eine verlängerte Blutungszeit und einen partiellen Faktor-VIII- bzw. -IX-Mangel charakterisiert sind. Der Erbgang ist offenbar meist autosomal dominant. Rezidivierende Schleimhautblutungen (Nase, Mund, weibliches Genitale), Verletzungsblutungen und Ekchymosen bestimmen das klinische Bild. Gelenkblutungen oder Verblutungstod sind selten. Die Thrombozytenzahl ist normal, die Thrombozytenfunktion ungestört. Es wird angenommen, daß das Leiden auf einem Defekt in der präthrombozytären Phase der Blutstillung beruht, wobei vielleicht ein „Antibleeding factor" fehlt. Es wird eine enge Beziehung zur Thrombopathie von *Willebrand-Jürgens* angenommen. Mit der echten Hämophilie hat die Krankheit dagegen nichts zu tun. Der Autor konnte 7 Patienten aus 3 Familien (4mal Angiohämophilie A mit Verminderung des Faktor VIII, 3mal wurde eine Angiohämophilie B angenommen) untersuchen und gab eine tabellarische Zusammenstellung der bisher beschriebenen 129 Fälle. Frischbluttransfusionen oder Verabreichung von Plasmafraktion I nach *Cohn* stellen bei bedrohlichen Blutungen die Therapie der Wahl dar. Konservenblut ist unwirksam. Lokale Anwendung von Thrombinpräparaten ist sinnvoll. Manchmal bessern Nebennierenrindenhormone die Blutungsneigung ohne den Faktorendefekt zu beseitigen.

Eine **rezidivierende Purpura** beobachteten Blume u. Liebeskind bei einem 74j. Patienten mit **essentieller Kryoglobulinämie**. Die meist symmetrisch angeordneten Hautblutungen verwandelten

sich in braun-schwarze, festhaftende Nekrosen bzw. Ulzerationen mit schmierigem Grund. Die Hautveränderungen konnten durch Kälteexposition provoziert werden, dagegen konnte ein Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten nicht gesichert werden. Therapeutisch ließ sich das Krankheitsbild nicht beeinflussen; auch Steroidhormone versagten.

Die **Beziehungen zwischen Lebererkrankung und den Gerinnungsfaktoren** wurde von Broicher, Egli u. Kesseler an einem sehr großen Material (280 Fälle; akute und chronische Hepatitis, Leberzirrhose, Cholangitis, Fettleber u. a.) eingehend überprüft. Das Ergebnis dieser Untersuchungen kann hier nur summarisch wiedergegeben werden. Die Gerinnungsanalyse stellt eine wesentliche Möglichkeit zur Aufdeckung auch leichter Leberfunktionsstörungen dar und erlaubt Rückschlüsse auf den Grad dieser Störungen; allerdings schließt ein normales gerinnungsphysiologisches Verhalten eine Leberfunktionsstörung nicht in jedem Fall aus. Auch aus der gerinnungsphysiologischen Konstellation können diagnostische Rückschlüsse ohne Beachtung der Anamnese und klinischen Symptomatologie nicht gezogen werden. Der prognostische Wert der Gerinnungsanalyse ist gering, doch ist die „Leberempfindlichkeit" einem großen Teil der übrigen Laboratoriumsproben und besonders den Eiweißlabilitätstesten überlegen. Eine Kombination verschiedener Untersuchungsverfahren (Gerinnungsanalyse, BSP-Test, Elektrophorese usw.) ist ratsam. Für einen Verschlußikterus sprechen eine Erhöhung des Antithrombins sowie eine Tendenz von Prothrombin, Faktor V und VII zu übernormalen Werten. Im Zusammenhang mit den Fragen der Blutgerinnung dürfte auch der Hinweis von Fearnley u. Mitarb. über die **Wirkung von Bier auf die fibrinolytische Aktivität des Blutes** von Interesse sein. Bei 10 von 14 normalen Versuchspersonen kam es zwei Stunden nach dem Trinken von Flaschenbier (1 Pint) zu einer deutlichen Verminderung der fibrinolytischen Aktivität. Ähnlich war die Wirkung von Weißwein und Cidre, während Whisky diesen Effekt nicht hatte und mit absolutem Alkohol kein eindeutiges Resultat erzielt werden konnte. Bei Untersuchungen über die Fibrinolyse ist dieser Einfluß unbedingt zu beachten; klinische Konsequenzen ergeben sich dagegen z. Z. noch nicht.

Erwin u. Mitarb. wiesen auf die so wechselnde klinische **Symptomatologie der infektiösen Mononukleose** hin, die ganz verschiedene Organsysteme besonders betreffen kann und schildern eigene Fälle mit Beteiligung des Zentralnervensystems (tödliche Enzephalomyelitis, periphere Neuropathien, vorübergehende Querschnittslähmung), der Leber und der Erythropoese (schwere hämolytische Anämie). Egan beobachtete eine doppelseitige Fazialisparese bei einem 18jährigen Mann mit infektiöser Mononukleose. Kalk u. Mitarb. betonten, daß es sich bei der infektiösen Mononukleose um eine Allgemeinerkrankung handelt, bei der die Leber oft beteiligt ist, was durch histologische Untersuchung von Leberpunktaten und auch durch die Bestimmung zahlreicher Enzyme im Leberpunktat und im Serum nachgewiesen werden konnte. Dabei ergaben sich gewisse Unterschiede gegenüber dem Verhalten der Enzyme bei der Hepatitis epidemica. Kouba u. Mašek nehmen an, daß es bei 5—10% der Patienten mit infektiöser Mononukleose zu chronischen Leberschäden kommt. Grossmann u. Wolff beobachteten eine infektiöse Mononukleose bei einem 25j. Mann mit schwerer Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese. Nasenbluten, Hämoptysen und zahlreiche Petechien standen ganz im Vordergrund des klinischen Bildes. Bei schweren Verlaufsformen und bei begleitender Hämolyse oder Thrombopenie haben sich Steroidhormone als sehr wirksam erwiesen.

Mit der technisch sehr einfachen Untersuchung des Knochenmarks auf Hämosiderin und der Bestimmung der Sideroblasten in Markausstrichen läßt sich nach den Erfahrungen von Hansen u. Weinfeld ein **Eisenmangel** besonders zuverlässig und frühzeitig und sicherer als mit der Serumeisenbestimmung diagnostizieren. Bei chronischem Eisenmangel waren das Hämosiderin und die Sideroblasten stark vermindert. Bei akuter Blutungsanämie war das Hämosiderin in normalen Mengen vorhanden, die Sideroblastenzahlen dagegen subnormal. Bei den Infektanämien waren bei erniedrigtem Serumeisen die Sideroblasten normal und das Hämosiderin meist übernormal. Auch Beutler u. Mitarb. wiesen erneut auf die große praktische **Bedeutung des Knochenmarkseisens als Indikators der Eisenreserve** eines Patienten hin. Heilmeyer u. Mitarb. zeigten mit histochemischen Verfahren und mit Isotopen, daß bei experimentellen sterilen und bakteriellen Abszessen **Eisen im Entzündungsgebiet** angereichert wird. Auch in spezifischem Granulationsgewebe und tuberkulösen Kavernen und in *Langhans*schen Riesenzellen und bei andersartigen entzündlichen Prozessen des Menschen (z. B. in den Tonsillen, der Appendix u. a.) konnte eine Hämosiderinanreicherung nachgewiesen werden. Es wird eine Schutzfunktion des Eisens gegenüber Toxinen und Abbauprodukten im Entzündungsgebiet diskutiert. Yonehiro u. Mitarb. fanden nach intravenöser Injektion von radioaktivem Eisen eine deutliche **Anreicherung des Eisens in malignen Tumoren** (meist operativ bestätigte Karzinome des Magen-Darm-Kanals). Gutartige Tumoren enthielten dagegen weniger Fe 59. Möglichkeiten, diese Anreicherung auch diagnostisch auszuwerten (Oberflächenmessung), wurden angedeutet. Die **Eisenfraktion der menschlichen Plazentazelle** wurde von Stark u. Göltner untersucht. Ferritin kam nur in den Mikrosomen und im Zytoplasma vor, dagegen nicht im Zellkern und in den Mitochondrien. Das Hämosiderin war vorwiegend im Zytoplasma vorhanden. An 136 Lebern von männlichen Unfall- oder Selbstmordtoten zeigten Meier, Benneke u. Ahlert, daß das **Gesamteisen** (Ferritin und Hämosiderin) bis zum 59. Lebensjahr signifikant ansteigt. Danach bleiben die Eisenwerte bis ins höchste Alter konstant. Hämosiderin trat nur dort auf, wo schon eine gewisse Menge von Eisen als Ferritin vorlag. Nach Shoden u. Richter läßt sich **Ferritin** aus Leberhomogenisaten mit destilliertem Wasser extrahieren und gibt auch eine positive Berliner-Blau-Reaktion. Tierexperimentelle Untersuchungen von Wöhler u. Zoll beschäftigten sich mit dem Verhalten von **Ferritin und Hämosiderin bei Eiweißmangel**, Eisenüberladung und Hämolyse. Sehr beachtenswert sind die Untersuchungen von Haddow u. Horning über die recht ausgeprägte **karzinogene Wirkung großer Dosen eines Eisen-Dextran-Komplexes bei Ratten und Mäusen.** An der Injektionsstelle können sich von den eisenspeichernden Bindegewebsstellen bzw. den Retikuloendothel-Zellen Sarkome entwickeln. Dextran alleine hat diesen Effekt nicht. Beim Menschen sind solche Tumoren bisher nicht beobachtet worden (das zur intramuskulären Eisentherapie beim Menschen gerne benutzte Eisendextran-Präparat „Myofer" wurde inzwischen aus dem Handel gezogen).

Eine kurze Übersicht über die **Hämochromatose** (Siderophilie) stammt von Wildhirt. Die wichtigsten Symptome sind neben der Hepatosplenomegalie die braune oder grau-braune Pigmentierung der Haut sowie der Diabetes mellitus. Die Sicherung der Diagnose gelingt am besten mit der Laparoskopie und Leberpunktion. Die Kranken sterben entweder an Diabetes oder an sekundären Komplikationen von Diabetes und Zirrhose, während Leberkoma und Ösophagusvarizenblutungen kaum auftreten. Bei massiver Eisenablagerung im Herzmuskel kann eine Kreislaufinsuffizienz eintreten. Auf die ausgezeichnete Wirkung der Aderlaßbehandlung, die dem Körper bei konsequenter Durchführung (etwa 500 ccm alle 2 Wochen, d. h. rund 13 l/Jahr unter Kontrolle des Blutbildes) große Mengen entziehen kann, wird nachdrücklich hingewiesen. Eine umfangreiche **Familienuntersuchung bei Hämochromatose** führten Bothwell u. Mitarb. durch. Unter 52 Angehörigen von 6 Hämochromatosefällen fanden sie 3 weitere Fälle. Von 8 anderen Familienmitgliedern mit erhöhtem Serumeisen hatten 5 eine vermehrte Eisnablagerung in der Leber. Der genetische Defekt wird vermutlich dominant vererbt (mit unterschiedlicher Expressivität oder inkompletter Penetrans). Auch Dillingham beobachtete 4 Fälle (3 Frauen!) in einer Familie.

Ein immer noch ungelöstes Problem ist der **Mechanismus der Regulation der Eisenresorption.** Pirzio-Biroli u. Finch konnten zeigen, daß gesunde Versuchspersonen mit künstlich erhöhter Eisenreserve während einer Periode von 2 Jahren weniger Eisen resorbierten als andere mit künstlich verminderter Eisenreserve. Die Suche nach einem die Eisenresorption beeinflussenden humoralen Faktor war in den Tierversuchen von Beutler u. Buttenwieser ohne Erfolg.

Gisinger beschäftigte sich mit dem in den Erythrozyten enthaltenen Kupfer. Danach beträgt der normale **Erythrozytenkupferwert** bei großer Streubreite im Mittel für Männer 105 γ%, für Frauen 107 γ% und ist etwas niedriger als der Serumkupferwert. Bei Infekten, Neoplasmen, lymphatischen Leukämien, Agranulozytosen waren

die Werte niedriger und bei hämolytischen Anämien und myeloischen Leukämien höher; doch haben diese Ergebnisse und die Resultate bei anderen Erkrankungen z. Z. wohl nur theoretisches Interesse. Für die Klinik ist die Bestimmung des Serumkupferwertes (Erhöhung bei Gravidität, Infekten, Neoplasmen und Hämoblastosen) wichtiger.

Über die unterschiedliche **Rolle der Milz** für das Zustandekommen der Zellverminderung **bei autoantikörperbedingten Zytopenien** berichtete Miescher. Die Splenektomie ist bei solchen Zuständen nur indiziert, wenn der Nachweis einer linealen Zytoklasie erbracht werden kann und wenn die konservative Therapie (Steroidhormone u. a.) versagt. Bei den antikörperbedingten hämolytischen Anämien eignet sich die Messung der Radioaktivität an der Körperoberfläche (Milz, Leber) nach Verabreichung Chrom[51]-markierter Erythrozyten besonders gut, die für die Splenektomie geeigneten Fälle herauszufinden. Bei der antikörperbedingten Thrombopenie sollte — falls keine lebensbedrohende hämorrhagische Diathese besteht — mindestens 3 Monate abgewartet werden, bevor man sich zur Milzentfernung entschließt. Für die immunologisch bedingten Leukopenien ist die Milz offenbar nur von geringer Bedeutung und eine Entfernung dieses Organs sollte hierbei nach einer Wartezeit nur dann versucht werden, wenn das Knochenmark eine Vermehrung der Zellen der myeloischen Reihe aufweist. Zum Begriff der **„depressorischen Hypersplenie"**, der in der Klinik gerne gebraucht wird, nahm Kunz Stellung. Er wies darauf hin, daß die Vorstellungen über einen das Knochenmark hemmenden humoralen Milzeffekt nicht mehr haltbar sind. Die normale Milz hemmt nicht, sondern reguliert die Zellenentwicklung im Mark. Die Abweichungen beim „Hypersplenismus" (Zytopenie des Blutes und Markhyperplasie) weisen mehr auf eine Milzinsuffizienz als auf eine Überfunktion dieses Organs hin. Es wird vorgeschlagen, den irreführenden Begriff depressorische Hypersplenie durch die Bezeichnung „hyperplastische Splenozirrhose" zu ersetzen. Eine klinische und hämatologische Remission für die Dauer von 20 Monaten sahen Jeannet u. Dubois-Ferriere nach der Splenektomie (Milz 2200 g) bei einem Patienten mit **Osteomyelosklerose** und schwerer Panzytopenie, die häufige Bluttransfusionen erforderte. Die **Erythrozytenlebensdauer vor und nach Splenektomie** bestimmten Schmidt u. Keiderling mit radioaktivem Chrom. Beim familiären hämolytischen Ikterus wurde dieser Wert in fast allen Fällen normal, bei der atypischen, nicht sphärozytischen hereditären hämolytischen Anämie blieb der Eingriff ohne Effekt auf die Erythrozytenlebensdauer, bei erworbenen hämolytischen Anämien trat eine Verlängerung, aber keine Normalisierung der Erythrozytenlebensdauer ein. Auch bei Fällen mit Panmyelopathie wurde die Erythrozytendestruktion gebessert. Olmer u. Muratore beschrieben 8 **Milzsarkome** (Lymphosarkome und Retothelsarkom).

Gasser beobachtete 2 Kinder (3 und 11 Jahre) mit **renalem Hyperparathyreoidismus, Skelettveränderungen, hämolytischer Anämie und Knochenmarksversagen.** Klinisch stand neben dem Kleinwuchs die therapierefraktäre hämolytische Anämie im Vordergrund. Im Knochenmarksausstrich fanden sich — es handelt sich hierbei um eine erstmalige Beobachtung — Osteoblasten und Osteoklasten.

Ein neues **Gerät zur Bestimmung der mechanischen Resistenz der Erythrozyten** (Hämoresistometer) gaben Fleisch u. Fleisch an.

Schrifttum: Baumgartner, W. u. Vuille, J. C.: Helv med. Acta, 27 (1960), S. 1. — Benney, W. E. u. Lewis, F. J. W.: J. clin. Path., 12 (1959), S. 551. — Beutler, E., Larsh, S. E. u. Gurney, C. W.: Ann. intern. Med., 52 (1960), S. 378. — Beutler, E. u. Buttenwieser, E.: J. Lab. clin. Med., 55 (1960), S. 274. — Birk, W., Reimer, E. E. u. Sutterlütti, G.: Wien. Z. Inn. Med., 41 (1960), S. 143. — Blume, H. G. u. Liebeskind, H.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 377. — Bothwell, T. H., Cohen, I., Abrahams, O. L. u. Perold, S. M.: Amer. J. Med., 27 (1959), S. 730. — Bowdler, A. J. u. Tullett, G. L.: Brit. Med. J. (1960), S. 396. — Broicher, H., Egli, H. u. Kesseler, K.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 350. — Browne, E. A. u. Marcus, A. J.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 795. — Brüschke, G. u. Herrmanns, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 15 (1960), S. 643. — Carpenter, A. F., Wintrobe, M. M., Fuller, E. A., Haut, A. u. Cartwright, G. E.: J. Amer. med Ass., 171 (1959), S. 1911. — Dillingham, C. H.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 1128. — Dittmer, A., Dost, F. H. u. Rind, H.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 450. — Egan, R. W.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 1178. — Eltz, E. u. Braun, W.: Kinderärztl. Prax., 27 (1959), S. 593. — Erwin, W., Weber, R. W. u. Manning, R. T.: Amer. J. med. Sci., 238 (1959), S. 699. — Fearnley, G. R., Ferguson, J., Chakrabasti, R. u. Vincent, C. T.: Lancet, 1 (1960), S. 184. — Finkel, G. C. u. Tishkoff, G. H.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 187. — Fleisch, H. u. Fleisch, A.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 186. — Frick, P. G.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 433. — Gasser, C.: Helv. paediat. Acta, 14 (1959), S. 580. — Giemeno-Alfos, L., Field, E. O. u. Ledlie, E. M.: Lancet. 2 (1959), S. 941. — Gisinger, E.: Wien. Z. Inn. Med., 41 (1960), S. 1; Wien. klin. Wschr., 72 (1960), S. 159. — Gross, R., Gerok, W., Löhr, G. W., Vogell, W., Waller, H. D. u. Theopold, W.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 193. — Grossman, L. A. u. Wolff, S. M.: J. Amer. med. Ass., 171 (1959), S. 2208. — Grundmann, E.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 741. — Gugler, E.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 534, S. 563. — Gunz, F. W.: Blood, 15 (1960), S. 706. — Haddow, A. u. Horning, E. S.: J. nat. Cancer Inst., 24 (1960), S. 109. — Hansen, H. A. u. Weinfeld, A.: Acta med. Scand., 165 (1959), S. 333. — Heilmeyer, L., Wöhler, F. u. Rusche, W.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 2001. — Hitzig, W. H.: Helv. med. Acta, 26 (1959), S. 779. — Jeannet, M. u. Dubuis-Ferrière, H.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 316. — Keller, R.: Schweiz. med. Wschr., 90 (1960), S. 503. — Koch, E. u. Konofsky, B.: Med. Welt (1960), S. 771. — Koch, E. u. Remy, D.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 26. — Korn, D.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 545.— Kouba, K. u. Mašek, K.: Z. ges. Inn. Med., 15 (1960), S. 244. — Kraft, H.: Blut, 6 (1960), S. 18. — Kunz, G.: Med. Welt (1960), S. 913; Dtsch. Gesundh.-Wes. (1960), S. 114. — Lalezari, P., Nussbaum, M., Gelman, S. u. Spaet, T. H.: Blood, 15 (1960), S. 236. — Merker, H. u. Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 253. — Meier, W., Beneke, G. u. Ahlert, G.: Z. ges. Inn. Med., 14 (1959), S. 1065. — Miescher, P.: Med Welt (1960), S. 7. — Mosbech, I. u. Riis, P.: Acta med. Scand., 166 (1960), S. 343. — Müller, W. u. Weinreich, J.: Fol. Haemat. (N F.), 4 (1960), S. 313. — Nachtsheim, H.: Blut, 6 (1960), S. 68. — Nilsson, I. M., Bergman, S., Reitalu, J. u. Waldenström, J.: Lancet, 2 (1959), S. 264. — Olmer, J. u. Muratore, R.: Sang, 31 (1960), S. 29. — Pirzio-Biroli, G. u. Finch, C. A.: J. Lab. clin. Med., 55 (1960), S. 216. — Remde, W., Patzelt, O. u. Werner, R.: Blut, 6 (1960), S. 102. — Rentsch, K. J., Brüschke, G. u. Schulz, F. H.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 15 (1960), S. 240. — Schäfer, K. H., Landbeck, G. u. Fischer, K.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 781. — Schmidt, H. A. E. u. Keiderling, W.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 309. — Sharnoff, J. G.: Amer. med. Ass., 169 (1959), S. 688. — Sharnoff, J. G. u. Scardino, V.: Arch. Path., 69 (1960), S. 139. — Shoden, A. u. Richter, G. W.: Fol. Haemat. (N. F.), 4 (1960). — Soost, H. J.: Dtsch. med. Wschr, 85 (1960), S. 893. — Stark, G. u. Göltner, E. C.: Z. Geburtsh. Gynäk., 154 (1960), S. 236. — Steim, H. u. Doll, E.: Fortschr. Röntgenstr., 91 (1959), S. 746. — Tanaka, K. R., Valentine, W. N. u. Fredericks, R. E.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 912. — Tancer, M L.: Amer. J. Obstet. Gynec. 79 (1960), S. 148. — Tönz, O., Keller, H. u Cottier, H.: Helv. paediat. Acta, 15 (1960), S. 1. — Varadi, S.: Brit. med. J., 1 (1960), S. 1239. — Weller, P.: Med. Welt (1960), S. 1039. — Wildhirt, E.: Landarzt, 35 (1959), S. 1267. — Wöhler, F. u. Zoll, E.: Fol. Haemat. (N. F.), 4 (1960), S. 168. — Yonehiro, E. G., Perry, J. F., Shahon, D., Marvin, J. F. u. Wangensteen, O. H.: Univ. Minn. Med. Bull., 31 (1960), S. 250.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Walther Pribilla, Köln-Merheim, Städt. Krankenanstalten, Med. Klinik.

Buchbesprechungen

A. **Herrlich**: **Die Pocken. Erreger, Epidemiologie und klinisches Bild.** Unter Mitarbeit von Doz. Dr. med. vet. A. Mayr, Geleitwort von Prof. Dr. E. Rodenwaldt. (Heft 11 der Schriftenreihe aus dem Gebiete des öffentlichen Gesundheitswesens.) 295 S., 52 Abb. im Text, 79 teils mehrfarb. Abb. auf 34 Tafeln. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960. Preis: Gzl. DM 64—.

Dieses Werk eines hervorragenden Sachkenners schließt eine Lücke im deutschsprachigen Schrifttum der Infektionskrankheiten, welche durch das wiederholte Auftreten von Pockeninfektionen in Deutschland während der letzten Jahre besonders fühlbar geworden ist. Wie im Vorwort ausgedrückt, ist es ein Hauptanliegen des Buches, den Ärzten die Symptomatik und das Wesen der Pockeninfektion nahezubringen. Die ausführliche Darstellung der klinischen Verlaufsformen, die zahlreichen Hinweise zur Diagnose und Differentialdiagnose am Krankenbett sowie die Anleitungen zum zweckmäßigen Einsatz von Laboruntersuchungen werden diesem Vorhaben vollauf gerecht. Besonderer Erwähnung bedarf das umfangreiche, informative und in seiner Eindringlichkeit wohl einmalige Bildmaterial, das der Verfasser während seines Aufenthaltes in Afrika und Asien sammeln konnte. Text und Bild zeigen die Notwendigkeit der Impfprophylaxe, obwohl sie im Rahmen des Buches bewußt keine besondere Berücksichtigung findet. Weitere Abschnitte sind einem historischen Überblick, der heutigen Verbreitung der Pocken sowie ihrer Prognose, Therapie und Vorbeugung gewidmet.

Der erste Teil des Buches behandelt die Viren der Pockengruppe. Der umfangreiche Stoff ist übersichtlich und kritisch zusammengefaßt. Er enthält mehrere für die praktische Arbeit recht vorteilhafte tabellarische Zusammenstellungen. Vakzine-, Variola-, Alastrim- und originäres Kuhpockenvirus sind getrennt dargestellt. Der dritte Teil bringt dann die wesentlichen klinischen, virologischen und serologischen Merkmale der Tierpocken. Es bedarf schließlich noch des Hinweises auf das ausgiebige Literaturverzeichnis, um das Bild eines Buches abzurunden, welches allen interessierten Kreisen nur empfohlen werden kann.

Dr. med. *Günther Schierz*,
München 15, Max-von-Pettenkofer-Institut

R. Merle D'Aubigné und J.-O. Ramadier: **Traumatismes anciens. Rachis, Membre inférieur,** unter Mitarbeit zahlr. Autoren. 546 S., 218 Abb., Verlag Masson & Cie., Paris, 1959, Preis brosch. fr. 7500,—, Gzln. fr. 8500,—.

Das vorliegende Werk gehört zu einer Sammlung von Einzelwerken des gleichen Verfassers über die Diagnostik, Indikationsstellungen und Behandlungsmöglichkeiten von funktionsstörenden Verletzungsfolgen. Der Band, der die allgemeinen Grundlagen und die veralteten Verletzungen der oberen Gliedmaßen behandelt, ist bereits 1958 erschienen. Der jetzt vorliegende Band behandelt die Folgen von früheren Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens und der unteren Gliedmaßen. Leitschnur für die Gliederung dieses Werkes ist die Tatsache, daß insbesondere im Gefolge schwerer Verletzungen Heilungszustände vorliegen können, die die Arbeitsfähigkeit der Verletzten stark vermindern oder sogar Dauerinvalidität bewirken. Aus dem zahlreichen Beobachtungsgut, über das der Verfasser verfügt, sind sehr instruktive Beispiele, insbesondere über die Folgen der Gelenkverletzungen der unteren Gliedmaßen, der Verletzungen der Knochen, Muskeln, Sehnen und Bänder, herausgesucht worden, an Hand derer die Behandlungs- bzw. Operationsmöglichkeiten besprochen und die Erfolge in Wort und Bild dargestellt werden. Dabei sind die eigenen Operationsmethoden des Verfassers besonders lehrreich. Eine Hauptrolle spielen bei Besprechung der veralteten Verletzungen der Wirbelsäule die verschiedenen Formen der Subluxationen, Luxationen und Brüche, die an Halswirbelsäule, Brust- und Lendenwirbelsäule vorkommen. Es werden die Funktionsstörungen besprochen, die zurückbleiben können, und auf welche Weise sie zu beheben sind; es folgt eine kritische Betrachtung der Ergebnisse. Bei der Besprechung der Folgen (und operativen Möglichkeiten) veralteter Verletzungen der unteren Gliedmaßen stehen naturgemäß die in Dislokation verheilten Frakturen und Pseudarthrosen im diaphysären Bereich im Vordergrund, ferner die Folgeerscheinungen von Frakturen der Kniescheibe, der Gelenkfrakturen und der kurzen Knochen des Fußes. Ein Kapitel über die gymnastische Nachbehandlung beschließt das ausgesprochen persönliche Werk, das für jeden Chirurgen und Orthopäden von großem Wert ist und insbesondere jeden Operateur interessieren wird, der sich mit Wiederherstellungschirurgie beschäftigt. Instruktive, den Text ergänzende Zeichnungen, typische Röntgenbilder und überzeugende Bilder der Operationsergebnisse sind in den einzelnen Kapiteln enthalten, die ferner durch Literaturangaben ergänzt sind.

Prof. Dr. med. *H. v. Seemen*, München

E. Tonutti, O. Weller, E. Schuchardt, E. Heinke: **Die männliche Keimdrüse.** Struktur — Funktion — Klinik. Grundzüge der Andrologie. 272 S., 38 Abb., 16 Tab. im Text u. ein Tafelteil mit 31 Abb. in 78 Einzeldarst., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960. Preis: Gzl. DM 69,—.

Das vorliegende Werk behandelt die Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen und Geschlechtsorgane, die zytologische und hormonelle Geschlechtsentwicklung, die Anatomie der Sexualorgane, die hormonellen Vorbedingungen der sexuellen Gesamtentwicklung. Hiernach werden die möglichen Störungen der Geschlechtsentwicklung bzw. der Fertilität von den verschiedenen Autoren diskutiert. Die diagnostischen Methoden und die Bewertung der Ergebnisse finden eingehende Behandlung. Die therapeutischen Möglichkeiten werden unter den verschiedenen Gesichtswinkeln besprochen. Sehr wesentlich für jeden, der sich mit der Diagnostik und Therapie der Sexual- und Fertilitätsstörungen beschäftigt, ist der hervorragend gelungene Atlas zur Histologie des Hodens und der Spermiogenese. Besonders illustrierend wirkt sich die Gegenüberstellung von Mikro- und Makroaufnahmen aus. Es läßt sich mit gutem Gewissen zusammenfassend sagen, daß das vorliegende Werk für die Diagnostik und Therapie eine lange entbehrte Unterlage darstellt.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. *S. Borelli*, München

Natürliche Ernährung für gesunde und kranke Menschen. Herausg. von Dr. Hans Haferkamp. (Schriftenreihe des Zentralverbandes der Ärzte für Naturheilverfahren e. V., I. Band), 104 S., Medizinisch-Literarischer Verlag Dr. Blume u. Co., Hamburg, 1958. Preis: kart. DM 9,80.

In dem vorliegenden Buche sind die Vorträge gesammelt, die anläßlich des 12. Kurses für Naturheilverfahren gehalten wurden, den der Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren in Bad Pyrmont veranstaltet hat. Besprochen wird die Diätbehandlung der Herz- und Kreislauferkrankungen, der Angina pectoris, der Magen-Darm-Leberkrankheiten, des Diabetes mellitus u. a., besonders aber die sog. „natürliche" Ernährung, die Rohkost und das Fasten. Auch die Brotfrage wird eingehend erörtert. Neben Beachtenswertem findet sich in verschiedenen Vorträgen jedoch auch manches, dem man nicht ohne weiteres zustimmen kann.

Prof. Dr. med. *A. E. Lampé*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Medizinische Gesellschaft in Mainz

Sitzung am 6. Mai 1960

Ch. Wunderlich, Mainz: **Die interstitielle plasmazelluläre Säuglingspneumonie.**

Es wurde der Versuch unternommen, zur aktuellen Problematik des Krankheitsbildes der interstitiellen plasmazellulären Säuglingspneumonie Stellung zu nehmen, das sich in seiner klinischen Symptomatologie seit der ersten Beschreibung durch *Nitschke* praktisch nicht geändert hat. Obwohl die epidemiologischen Besonderheiten sowie die pathologisch-anatomischen und — histologischen Veränderungen bei diesem Krankheitsbild sehr genau bekannt sind, ist es bislang noch nicht gelungen, Klarheit über die Ätiologie zu erlangen.

Der Schwerpunkt unserer Darstellung lag deshalb auf den verschiedenen Theorien zur Ätiologie der interstitiellen plasmazellulären Säuglingspneumonie, die in ihren maßgeblichen Richtungen aufgezeigt und in ihrer Problematik besprochen wurden. Neben der Virustheorie von *Nitschke* gingen wir auf die Protozoentheorie von *Jirovec* und *Vanek*, die Hefetheorie von *Giese*, die Untersuchungen von *Pliess* über das bakterielle Wachstum aus dem Alveolarinhalt sowie auf die kürzlich von *Nitschke* vorgetragene Theorie über die intraalveolären Gebilde bei der interstitiellen Pneumonie ein.

Ziel unserer Darstellung war es aufzuzeigen, daß wir in dieser entscheidenden Frage trotz vieler Einzelbefunde über Vermutungen und fragliche Analogieschlüsse noch kaum hinausgekommen sind. Den Grund hierfür sehen wir vor allem darin, daß die bisherigen Bemühungen, Klarheit in dieser Frage zu erlangen, in ihrem Ansatzpunkt zu einseitig waren und in ihrem Aussagewert überschätzt wurden. Dies gilt in erster Linie für die ausschließlich auf morphologischen Kriterien beruhenden Beweisführungen, was wir auf Grund eigener Untersuchungen bei den verschiedensten Teilfragen aufweisen konnten.

Diese Einsicht führt u. E. zu der Schlußfolgerung, bei künftigen Untersuchungen eine Koordination der verschiedensten Ansatzpunkte anzustreben, was bei der großen praktischen Bedeutung dieses Krankheitsbildes auf jeden Fall sehr wünschenswert wäre.

(Selbstbericht)

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 19. Februar 1960

M. Hussarek: **Diagnostische Schwierigkeit bei otogener Sepsis.** Es handelte sich um einen 3j. Knaben, der im Anschluß an Masern an einer beidseitigen hochfieberhaften Otitis media erkrankte. Obwohl das Kind in einem Kinderspital mit Antibiotika behandelt wurde, traten sehr rasch multiple septikopyämische Abszesse am Stamm und den Extremitäten auf. Gleichzeitig bestand aber auch seit einem Jahr eine Fistel im medialen Augenwinkel links, die dem klinischen Bild nach von den Ophthalmologen als Peridakryozystitis fraglicher spezifischer Genese angesprochen wurde. Die Nebenhöhlen waren röntgenologisch komplett verschattet. Das Röntgen des Schläfenbeins ergab eine etwas undeutliche Zellstruktur rechts. Hinzu kam nun auch eine rasch zunehmende Stauungspapille beiderseits und eine Abduzensparese links. Diese gab für die geplante Herdsanierung den Ausschlag, obwohl das Röntgen eher für die Operation am rechten Mastoid gesprochen hätte. Die Mastoidektomie links deckte dann auch eine ausgedehnte Sinusthrombose auf. Die Krankheitserscheinungen gingen darauf langsam zurück. Die Stauungspapille hatte bis 6 Dioptrien betragen, so daß nunmehr eine sekundäre Optikusatrophie mit Visus beiderseits 1/6 als Endbefund zurückblieb.

Aussprache: L. Psenner: Die Sicherheit der röntgenologischen Diagnose bei akuten Entzündungsprozessen nimmt mit dem Alter des Kindes ab, nicht nur weil meist wegen Unruhe des Kindes keine einwandfreien Aufnahmen zu erzielen sind, sondern auch weil der Kontrastunterschied zwischen den erkrankten Knochenbälkchen und den verschatteten Zellumina zu gering ist. Dazu kommt noch, daß, solange die Zellbildung lebhaft im Gange ist, die Zellbälkchen auch unscharf begrenzt sein können. Im demonstrierten Fall war auf der dem klinischen Bilde nach schwerer erkrankten Seite eine diffuse Infiltration vorhanden, die keine eindeutige Aufhellung der Knochenbälkchen ergab, während auf der anderen Seite eine umschriebene Einschmelzung bestand, die leichter zu erkennen war.

A. Fritsch: In den letzten zwei Jahren haben wir an der Chir. Abteilung des Kaiser-Franz-Joseph-Spitales durch die prinzipielle **Duodenotomie bei ungeklärten Papillenhindernissen** 4 Papillenkarzinome in noch operablem Zustand diagnostiziert. Die Problematik der Radikalität soll ein Fall von suprapapillärem Duodenalkarzinom zeigen. Vor 4½ Jahren habe ich bei einem 48j. Mann mit einem großen, polypösknotigen Duodenalkarzinom nur eine Duodenalresektion bis in die Pars horizontalis inferior duodeni durchgeführt. Dies war technisch möglich, da die Papilla Vateri im mittleren Teil der Pars horizontalis inferior duodeni lag. Der Patient ist bisher rezidivfrei.

P. Kyrle: Bei einer 65j. Patientin war im Jahre 1955 wegen eines angeblichen Tumor des Pankreaskopfes im Herz-Jesu-Krankenhaus eine Gastroenterostomie gemacht worden ohne Probeexzision aus dem Tumor. Am 11. 2. 1958 erfolgte die Aufnahme an unserer Abteilung wegen einer schweren Hämatemesis. Differentialdiagnostisch wurde ein blutendes Duodenalhinterwandulkus in Erwägung gezogen und deswegen die Operationsanzeige gestellt. Bei der Operation zeigte sich als Blutungsquelle ein großer zerfallender Tumor der Duodenalhinterwand. Die zahlreichen blutenden Gefäße konnten weder ligiert, umstochen oder durch Koagulation gestillt werden. Es blieb nichts anderes übrig, als die Tamponade mit Stryphnongaze und Drainage nach Art einer *Neumann*schen Netzmanschette. Leider verloren wir die Patientin am nächsten Tag. Bei der Obduktion zeigte sich ein zirkuläres, exulzeriertes Riesenzellensarkom des Duodenums, das durch Zerfall zu dieser schweren Blutung in den Intestinaltrakt geführt hatte. Duodenalsarkome sind bekanntlich äußerst selten. Meist handelt es sich um Lympho- oder Rundzellensarkome, die zu einer starren Verdickung der Duodenalwand führen, aber nicht zur Stenose, sondern eher zu einer Erweiterung der Darmlichtung. Wahrscheinlich sind deswegen die klinischen Erscheinungen ganz unbestimmt!

Schlußwort: P. Fuchsig: Die Erfahrungen von Herrn *Fritsch* bestätigen die Forderung, bei Ausweitung des Ductus choledochus unter allen Umständen nach dem Hindernis zu suchen und dasselbe zu beseitigen. Eine lokale Exzision des Tumors ist bei unserer Patientin nicht in Frage gekommen, weil der Tumor fest der Duodenalwand bzw. dem Pankreaskopf aufsaß.

H. Partilla: **Ergebnisse der lang dauernden Antikoagulansbehandlung bei Angina pectoris.**

Es wird über 387 Fälle von Angina pectoris berichtet, die durchschnittlich 10,3 Monate, in Einzelfällen bis zu drei Jahren mit Antikoagulantien behandelt wurden. Die Voraussetzungen dafür werden diskutiert. Von diesen Fällen wurden 45,3% bei einer Beobachtungszeit von 5 Jahren dauernd beschwerdefrei. Von den 38 beobachteten Kontrollfällen bekamen 25 einen Herzinfarkt. Die Bedeutung der langdauernden Antikoagulansbehandlung als Prophylaxe gegen den Herzinfarkt wird betont.

Aussprache: E. Hueber: Der an Dauer und Intensität zunehmende Anfall von Angina pectoris läßt uns immer denken, daß es sich nicht mehr um eine bloße Angina pectoris simplex handelt,

sondern um einen drohenden Infarkt. Diese Fälle werden bei uns routinemäßig mit Antikoagulantien behandelt und auch durch Monate bis Jahre so gehalten. Ob wir damit Erfolge garantieren können, weiß ich nicht. Unser Material ist in Vergleich zu dem gezeigten der Abt. *Boller* zu klein. Für die Angina pectoris simplex haben wir heute eine viel weniger gefährliche Form der erfolgreichen Behandlung: Die Monoaminooxydasehemmer. Für die ganz schwere, durch die üblichen modernen Methoden nicht zu beeinflussende Angina pectoris mit Status anginosus hat sich uns die Schilddrüsenausschaltung mit Radiojod besonders gut bewährt.

O. Zimmermann-Meinzingen: Bei der Angina pectoris ambulatoria ohne pathologische Ekg-Veränderungen wird eine Antikoagulantientherapie prinzipiell abgelehnt. Auf die Zunahme der Zurückhaltung großer Kardiologen mit der Behandlung von Antikoagulantien auch bei Infarktpatienten wird hingewiesen. *Partilla* setzt strengste Disziplin seiner Patienten bei der Behandlung voraus. Diese genügt aber nicht selten allein, um eine Angina pectoris restlos zum Schwinden zu bringen, oft bloß unter strikter Anwendung von Sedativa. Die Blutungsgefahr einer Dauerbehandlung ist nicht zu unterschätzen, wie wir vor kurzem bei einem Patienten mit schwerster Magenblutung unter Antikoagulantien erlebten, ohne daß dieser Patient jemals vorher irgendwelche Magenbeschwerden aufwies. Die rein sedative Therapie mit entsprechender Schonbehandlung weist bei wirklich disziplinierten Patienten oft überraschende Erfolge bei Angina pectoris auch mit schweren Ekg-Veränderungen auf.

Spitzer: 1. Eine Angina pectoris ohne objektiven Befund (Ekg) sollte niemals diagnostiziert und noch viel weniger einer so einschneidenden Behandlung — wie sie die Behandlung mit Antikoagulantien darstellt — unterzogen werden. 2. Die Kardiologie verfügt mit dem Ekg über die Möglichkeit der Objektivierung therapeutischer Erfolge. Eine Statistik, die sich allein auf subjektive Angaben der Patienten stützt, ist nicht verwertbar, da hierbei Momente eine Rolle spielen, die sich der Beurteilung durch den Arzt entziehen.

F. Kubicek: Es wird auf die Gefahren der ambulanten antikoagulanten Therapie mit optimaler Senkung des Prothrombinspiegels hingewiesen (größere Blutungen in 17%, kleinere in 34% nach *Nichol*). Daher wurde im eigenen Material aus der II. Medizin. Abteilung des Hanusch-Krankenhauses (Prof. Dr. *K. Polzer*) versucht, bei ausgewählten Fällen, die wegen eines Infarktes stationär behandelt wurden, als fortlaufende Behandlung eine kleinere fixe Standarddosierung von Marcumar (täglich 1,5 mg) zur Rezidivprophylaxe zu geben. Kontrollen des Prothrombinspiegels ergaben Werte von 40—65% d. N. Damit ist das Risiko der Therapie im Hinblick auf Blutungszwischenfälle bei vermutlich gleichem Effekt (aus den bisherigen Beobachtungen) abgeschwächt. Einen schmerzfreimachenden Effekt auf die anginösen Sensationen haben wir unter Antikoagulantien (auch bei den optimal behandelten Infarktfällen) nie beobachtet.

Schlußwort: H. Partilla: Es wird betont, daß die Hauptindikation für die Antikoagulansbehandlung der an Häufigkeit und Dauer zunehmende stenokardische Anfall ist. Die Häufigkeit von Blutungen in der amerikanischen Literatur dürfte in erster Linie auf Verwendung reiner Dicumarolpräparate zurückzuführen sein.

G. Salzer: **Grenzfälle der Indikation in der Tumor-Chirurgie.**

Die allgemeine Zunahme der malignen Tumoren bringt es mit sich, daß das Karzinom auch an chirurgischen Stationen immer mehr zunimmt. So betrugen die Karzinomoperationen an der I. chir. Abteilung in Lainz 1949 226 und 1959 505. Sie haben sich also in den letzten 10 Jahren mehr als verdoppelt. Da trotz der großen Fortschritte der Radiologie und Chemotherapie bei den meisten Tumoren doch nur die Operation eine reale Chance einer radikalen Behandlung bietet, steht man immer wieder vor der Frage, wie weit man mit der Operation maligner Tumoren gehen kann, da Vortragender schon immer den Standpunkt vertrat, möglichst vielen Kranken durch eine radikale Operation eine Heilungschance zu bieten, wurde die Resektionsindikation sehr weit gestellt. Dies geht daraus hervor, daß z. B. beim Bronchuskarzinom die Resektionsquote auf fast 80% der Operierten vorgetrieben werden konnte, während sie im allgemeinen zwischen 60 u. 70% liegt. Beim Magenkarzinom konnte sie auf 80% und beim Kolon- und Rektumkarzinom auf 67% erhöht werden. Trotzdem hielt sich die Operationsmortalität in erträglichen Grenzen. Dieses günstige Resultat, das an 12 Fällen als Beispiele aus den verschiedensten Sparten der Tumorchirurgie gezeigt wird, ist zum Großteil der ausgezeichneten Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Anästhesisten und Internisten an der Abteilung zu verdanken. Was die Chance auf Dauerheilung betrifft, ist sie allerdings bei fortgeschrittenen Fällen nicht sehr groß, doch glaubt Vortragender, daß für die Kranken auch dann einiges erreicht wurde, wenn sie nach der Operation kürzere oder längere Zeit ein beschwerdefreies, menschenwürdiges Leben führen können, selbst wenn sie schließlich ihrem Grundleiden erliegen.

Aussprache: A. Sattler: Jedermann wird anläßlich der von *Salzer* gezeigten brillant operierten Fälle mit einem ausgezeichneten Operationsergebnis Bewunderung und Hochachtung empfinden. Allein, das Gebiet des primären Lungenkrebses, dieses Alpdruckes der Menschheit unserer Tage, ist zu weitläufig und zu schwerwiegend, um aus dem engen Gesichtswinkel von brillanten Ausnahmeergebnissen betrachtet zu werden. Die Ziffern aus der Operationsstatistik von 10% primärer Operationsmortalität bei jüngeren Jahrgängen, von 20% bei den 60jährigen und 50% bei den 70jährigen mögen hingehen angesichts der absoluten Letalität des Leidens. Aus dieser Statistik geht jedoch nicht hervor, daß auch die überlebenden Operierten in der überwiegenden Mehrzahl am Krebs sterben, und ich möchte die Zahlen aus einer jüngsten amerikanischen Statistik (*Ochsner*-Klinik, New Orleans, Louisiana) zitieren. Die Überlebensrate sinkt rapid, und nach fünf Jahren sind nur 15 bw. 8% am Leben. Es entsteht die Frage, ob wir berechtigt sind, einer sog. Palliativoperation das Wort zu reden, also einer unradikalen Operation oder nur einer kurativen. Sicherlich muß man einem hervorragenden Chirurgen in gewissen Fällen das Recht zur Palliativoperation konzedieren. Niemals jedoch wird durch chirurgische Maßnahmen das Problem des Lungenkrebses gemeistert werden. Deshalb muß bei dieser Gelegenheit auf die Möglichkeit, das Übel an der Wurzel zu packen, hingewiesen werden: Hierzu gehört erstens die möglichste Frühdiagnose und kurative Operation, vor allem aber die Bekämpfung der Grundursache dieser Krebsseuche unserer Tage, die noch einem zweiten Gipfel entgegengeht, des unmäßigen, durch Jahrzehnte betriebenen Zigarettenrauchens. Es ist experimentell und statistisch erwiesen, daß zwischen dem Zigarettenabusus nach Maß und Zeit und der ungeheuren Zunahme an Lungenkrebs ein unmittelbarer, kausaler Zusammenhang besteht. Staaten wie Norwegen und England treffen z. T. gesetzliche Maßnahmen. Sollen die Ärzte unserer Generation abseits stehen oder im Interesse dieser und kommender Generationen an der Lösung des Problems mitwirken, nicht palliativ, sondern kausal?

P. Kyrle: Die abdomino-thorakale Totalresektion beim Magenkarzinom haben wir früher auch gemacht, jetz aber ziemlich eingeschränkt, hauptsächlich deswegen, weil dabei die Bildung eines Ersatzmagens nicht oder nur sehr schwer möglich ist. Ich glaube nicht, daß man etwas verabsäumt, wenn man abdominell operiert, und auch die Radikalität bleibt gewahrt, wenn man vom Resektionsrand des Ösophagus eine Probeexzision macht, um zu sehen, ob dort noch Krebsgewebe ist. Ist dort ein solches noch vorhanden, kann man ja noch immer die abdominothorakale Totalresektion machen. Jedenfalls hat der Ersatzmagen in der postoperativen Phase große Vorteile und vermeidet vor allem die Refluxösophagitis. Wir haben mit der Dünndarmzwischenschaltung bei der Totalresektion bisher sehr gute Erfahrungen gemacht, besonders in dieser Hinsicht.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Neue Wege für den sozialmedizinischen Unterricht

beschreitet die medizinische Fakultät der katholischen Universität Nymwegen/Holland. Im Rahmen der geltenden Studienpläne (die im wesentlichen mit der deutschen Studienordnung, einschließlich 2jähriger Medizinalassistentenzeit übereinstimmen, abgesehen von der erst nach diesen 2 Jahren stattfindenden großen Staatsprüfung) wird in Nymwegen während der 3 letzten klinischen Studienjahre zusätzlich je eine einstündige Vorlesung über Sozialmedizin pflichtmäßig durchgeführt. — Im ersten Jahr: Einführung in die Probleme und Methodik der Soziologie, Organisation des nationalen und des internationalen Gesundheitswesens, medizinische Gesetzgebung, Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik. Im 4. und 5. Studienjahr: Spezielle Vorlesungen über Vorsorgeuntersuchungen einschließlich Tuberkulosebekämpfung. Soziographie der nichtansteckenden Krankheiten, Mental-Hygiene und -Prophylaxe, Gerontologie einschl. Altersfürsorge, Familiensoziologie, Gesundheitserziehung, Versicherungsmedizin (unter besonderer Berücksichtigung der Sozialversicherung) sowie Bekämpfung des Kurpfuschertums und des medizinischen Aberglaubens.

Die Studenten von Nymwegen absolvieren am Anfang ihres 2. Medizinalassistentenjahres außerdem noch ein 4wöchiges Praktikum in einem öffentlichen Ambulatorium (Tbk-Fürsorge, arbeitsmedizinisches Institut, Schularztstelle usw.) oder wahlweise bei einem niedergelassenen praktischen Arzt, um noch als Lernende mit sozialmedizinischen Fragen in Berührung zu kommen. — Derzeit wird die Sozialmedizin noch im Rahmen des Prüfungsfaches „Innere Medizin" geprüft. Es wird angestrebt, daß künftig im Staatsexamen jeder Kandidat einen „sozialmedizinischen Fall" untersuchen und demonstrieren soll. — Ein weiterer Ausbau des sozialmedizinischen Unterrichts und damit parallel gehend der Forschung wird in Holland angestrebt. *T.*

Schrifttum: Mertens: Sem. Méd. Prof. et Méd. Sociale, Paris, 14. 6. 1960.

Tagesgeschichtliche Notizen

— Im Anschluß an die Olympischen Spiele soll in Rom ein Wettkampf besonderer Art durchgeführt werden, die „Paralympiade" der Gelähmten. Die Wettkämpfer stammen aus etwa 30 Ländern, alle sind entweder völlig oder teilweise gelähmt. Die Idee zu diesen Wettkämpfen ist von Dr. Guttmann, dem Direktor der Heilstätte für Rückgratverletzungen des britischen Gesundheitsministeriums in Stoke Mandeville, ausgegangen. Dr. Guttmann führte 1948 den Sport für die Gelähmten ein. 1952 kamen einige holländische Kriegsveteranen zu der Heilstätte, um einen sportlichen Wettbewerb auszutragen. Im Laufe des Jahres 1956 trafen bereits Gruppen aus 21 Ländern in England ein, als die Wettbewerbe unter dem Namen „Paralympiade" (eine Wortverknüpfung von Paralyse und Olympiade) bekannt geworden waren. Im gleichen Jahr wurde der Heilstätte vom olympischen Komitee für besondere Verdienste um die Idee der Olympischen Spiele der *Fearnley*-Pokal zuerkannt. 1958 nahmen 300 Bewerber aus 26 Ländern an den Wettkämpfen teil. In diesem Jahr wird die Paralympiade zum erstenmal außerhalb Großbritanniens abgehalten.

— Das Statistische Bundesamt Wiesbaden meldet 186 404 Sterbefälle im Bundesgebiet für das 1. Vierteljahr 1960. Im folgenden wird auszugsweise eine Aufgliederung nach Todesursachen wiedergegeben: Herzkrankheiten 34 427; bösartige Neubildungen 26 256; Gefäßstörungen des Zentralnervensystems 27 630; Krankheiten der Atmungsorgane 21 070, davon Lungenentzündungen 8878, Lungentuberkulosen 2568; Grippe 10 776; Krankheiten der Leber und Gallenwege 4608; Nephritis und Nephrose 1201; Unfälle 6476, davon Kraftfahrzeugunfälle 2579; Selbstmord und Selbstbeschädigung 2356; angeborene Mißbildungen 1331; Diphtherie 10; Kinderlähmung 18.

— Der sog. „Günzburger Chefarzt-Streit" wurde nunmehr entschieden, und zwar durch eine Niederlage des Prinzips der Personalauswahl nach rein fachlichen Gesichtspunkten: Im April 1960 hatte der Stadtverwaltung (auf deren Ersuchen) eine ärztliche Auswahlkommission eine Qualifikationsliste für die Chefarztstelle vorgelegt, aus der der Münchener Privatdozent Dr. D. vom Stadtrat mit Mehrheit ausgewählt wurde. Aus konfessionellen Gründen (der Chefarzt-Kandidat war evangelisch) protestierte jedoch der Orden, dessen Mitglieder im Krankenhaus als Schwestern tätig sind, und der Stadtpfarrer gegen die Wahl, mit dem Erfolg, daß nach längeren Verhandlungen nunmehr beschlossen wurde: „Der Stadtrat erkennt an, daß Dr. D. fachlich die Voraussetzungen zur Leitung des Städt. Krankenhauses mitgebracht hätte. Zu berücksichtigende örtliche Belange ließen eine Entscheidung zu seinen Gunsten nicht zu." — Im Zusammenhang mit diesem Beschluß, der in Bayern nicht nur in Ärztekreisen starkes Aufsehen erregte, wurde verschiedentlich an das Beispiel zahlreicher Staaten des Auslandes (insbes. unserer westlichen Nachbarn) erinnert, wo leitende Klinikstellungen in staatlichen und kommunalen Anstalten grundsätzlich durch reine Fachkommissionen (ohne Mitwirkung von Politikern oder Verw.-Beamten) besetzt werden.

— Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina hat zu neuen Mitgliedern ernannt: In die Sektion Gynäkologie den o. Prof. Dr. med. Th. H. Koller, Basel, in die Sektion Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde den o. Prof. Dr. med. R. Mittermaier, Frankfurt a.M. — Als Nachfolger von Prof. Dr. A. Butenandt wurde der Münchner Physiker Prof. Dr. Walther Gerlach zum Vizepräsidenten der Akademie für die Bundesrepublik gewählt.

— Prof. Dr. med. Franz Rausch, bisher ärztlicher Direktor des Krankenhauses Bad Rothenfelde (Osnabrück) und Chefarzt der internen Abteilung, hat am 1. Juni 1960 die ärztliche Leitung sowie die Leitung der internen Abteilung des neuerbauten St.-Katharinen-Krankenhauses in Frankfurt/Main übernommen.

Hochschulnachrichten: Bonn: Frau Dr. Dr. Gisela Pankow, Paris, erhielt einen Lehrauftrag für „Analytische Therapie von Psychosen".

München: Zu apl. Professoren wurden ernannt: Der Priv.-Doz. für Chirurgie, Dr. med. Wilhelm Schink, Oberarzt an der Chir. Univ.-Klinik, der Priv.-Doz. für Chirurgie, Dr. med. Siegfried von Nida, der Priv.-Doz. für Innere Medizin, Dr. med. Friedrich Erbslöh, Oberarzt an der II. Med. Klinik.

Korrespondenz: Die Firma Sabona München teilt uns mit, daß das in der Antwort zur Frage 85: Wie behandelt man heute die Parkinsonsche Krankheit? in Nr. 36, S. 1716, erwähnte Präparat PKM der Firma Montavit (nicht Monit) in Absam/Tirol schon seit dem 1. März 1954 von ihr in Deutschland vertrieben wird.

Berichtigung: In der Arbeit von *J. Ströder, H. Zeisel u. E. Müller* „Das rachitische Kind" Nr. 37, S. 1731, Abb. 19 muß die Dosierung von Vit. D_3 mit **15,0 mg** angegeben werden.

Beilagen: **Klinge & Co.,** München 23. — **J. R. Geigy AG,** Basel. — **C. H. Boehringer Sohn,** Ingelheim. — **Dr. Mann,** Berlin.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80,** jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.—** **einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum **15.** des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; **Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck:** Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.